ACADEMIA REPUBLICII POPULARE ROMÎNE

V. BABES

OPERE ALESE

VOL. II



EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMÎNE
1959

OPERELE ALESE ALE LUI VICTOR BABEŞ APAR SUB ÎNGRIJIREA UNUI COMITET DE REDACȚIE, ALCĂTUIT DIN:
Acad. ST. S. NICOLAU, *redactor responsabil,*
M. BABEŞ, FL. HORODNICEANU

DIAGNOSTICUL RAPID AL TURBĂRII CÎINELUI

Deja în anul 1886 în „Orvoşi hetilap" şi în anul 1887 în „Arhivele lui Virchow" am descris leziunile caracteristice, care se găsesc în turbarea omului şi a câinelui, precum şi în turbarea experimentală. Am confirmat pe de o parte cercetările autorilor anteriori, iar pe de altă parte, am găsit şi descris leziuni particulare care consistau într-o acumulare de celule embrionare în jurul oareeăror celule nervoase, mai ales în jurul celulelor mari, modificate, din nucleii motori ai bulbului şi măduved.

In luna aprilie 1892, am publicat în ,,Analele Institutului Pasteur" un studiu, tot asupra acestei chestiuni, insistînd mai cu seamă asupra modificărilor grave ce le prezintă celulele nervoase şi putința de a face repede diagnosticul turbării prin examenul bulbului şi măduvei cîinelui turbat.

Eu constatasem o deplasare particulară centrală sau către periferie a substanței cromatice, a protoplasmei celulare — fapt observat mai tîrziu, independent, şi de Marinescu. Asemenea am mai descoperit şi descris: degenerarea vacuolară, dispariţiunea totală a elementelor cromatice, pierderea prelungirilor, modificarea progresivă pînă la dispariție a nucleilor, dilatarea spaţiului pericelular şi invadarea unor celule embrionare, nu numai în acest spaţiu, dar chiar în celula nervoasa însăşi; în acelaşi timp [am arătat] prezența unor corpi mici particulari, hialini, bruni, în parte metacromatici şi înconjuraţi de o zona palidă. Cîteva celule nervoase, spuneam că sînt înconjurate cu o zona largă de celule embrionare, formînd noduli, pe care eu i-am numit *noduli rabici.*

în acelaşi timp, am găsit totdeauna în măduva cîinilor turbaţi o dilatare a vaselor, astupate în unele locuri de trombusuri formate din leucocite şi din elemente tot aşa de mari ca leucocitele, dar care conţineau nişte corpusculi bruni, hialini, în formă de stea sau de seceră ? trombusurile mai erau constituite din fibrină, fără granulaţiuni libere. Aceste vase trombozate dau loc la hemoragii ; ele sînt înconjurate de nişte zone largi de celule embrionare, care de asemenea sînt multe în ţesutul fundamental al substanţei cenuşii, unde au o distribuire difuză, în oarecare cazuri, substanţa cenuşie este atît de cuprinsă de aceste celule, încît ne dă la întîia vedere impresia unui ţesut de inflamaţiune întrerupt de pete mai spălăcite, formate de celule nervoase lipsite de substanţă cromatică.

în serviciul nostru antirabic, toţi cîinii [presupuşi] turbaţi — care au muşcat oameni sau animale, precum şi cîinii ce ne slujesc la experienţe privitoare la turbare sau la alte boale — sînt examinaţi de către un serviciu special în două chipuri : se întăreşte[1]) în alcool cu formol o bucată din bulbul lor, a doua zi se fac *cupele,* care sînt colorate cu *fuxină fenicată şi* cu *albastra de metilen policrom. Cupele* s'înt examinate cu un *grosisment slab,* iar timpul de 1—5 minute ne este de ajuns.

Dacă se constată în substanţa cenuşie noduli embrionari şi în acelaşi timp o stare embrionară a vaselor, sau dacă vedem o stare embrionară generală cu cromatoliza elementelor cromatice, putem afirma cu toată siguranţa că acel cîine a fost turbat.

Aceste leziuni, în totalitatea lor, sînt caracteristice şi Van Gehuchten se înşeală cînd afirmă că sînt banale.

Acest autor n-a examinat probabil în mod sistematic şi în timpul multor ani bulbul de la cîinii turbaţi. Eu însă, din anul 1891, am examinat regulat bulbul a 487 de eîini. în toate aceste cazuri s-au făcut bineînţeles şi trepanări la iepuri. în 21 de cazuri iepurii au murit de o altă boală sau din cauza unui accident. în 35 de cazuri iepurii n-au sucombat, dar în 431 cazuri au murit de turbare după 8 pînă la 35 de zile de la trepanare. în 384 cazuri, eu diagnosticasem după examenul microscopic *turbare,* în 36 de cazuri am diagnosticat că nu e turbare şi în 77 de cazuri nu m-am putut pronunţa, piesele fiind rău preparate, sau măduvele intrate în putrefacţie, sau mi se trimisese o altă porţiune a creierului, în loc de bulb sau măduvă.

Toţi cei 484 de iepuri inoculaţi din cazurile declarate de mai înainte pozitive au murit de turbare, iar cei 36 de iepuri care au

[1]) **Se fixează (N. R.).**

supravieţuit corespund exact cazurilor declarate, tot dinainte, negative. Numai în două cazuri declarate negative, iepurii au sucomb după 2 şi 4 zile în urma trepanării, însă de o altă boală, nu de turbar

Cred deci, că nu mă înşel cînd afirm că *examenul microscopic măduvei ciineiui este unul din cele mai bune mijloace de diagnos de care dispunem azi in medicină.* El este tot aşa de sigur ca şi trep narea şi încă mai puţin expus la greşeli, cu o condiţie numai : să se dea capul ciineiui. în afară de aceasta, putrefacţia împiedică m puţin examenul microscopic, decît experimentarea pe iepuri.

Dacă se ţine socoteală de timpul, destul de lung, care trece de trepanare şi pînă la moartea iepurelui, se vor vedea mai bine avan tajele metodei mele. Mulţi oameni muşcaţi nu se hotărăsc să fac inoculările din cauză că nu li se spune imediat dacă [acel] cîine a fo turbat. De cîte ori, chiar noi stăm la îndoială şi ne gîndim că facem inoculările fără a fi nevoie, unor persoane nervoase, slabe, sau altor care stau departe şi cărora tratamentul le cauzează pagube material considerabile. Mulţi sînt muşcaţi uşor sau prin stofe dese, pe car colţii cîinelui nu le-au rupt.

în afară de acestea, o altă pricină mai însemnată ne impune d a face repede diagnosticul turbării. în urma tratamentului antirabic s pot întîmpla accidente, din fericire rare, semnalate în ultimul timp d dl. Brouardel şi care consistă în tulburări nervoase şi în paraplegii mai mult sau mai puţin grave. Noi am observat un caz de paraplegie pasageră în urma tratamentului, la un copil muşcat de un cîine care nu fusese turbat, căci iepurele trepanat din bulbul acelui cîine a supravieţuit.

în faţa acestor consideraţiuni, mă mir de ce institutele antirabice care există n-au controlat şi n-au aplicat metoda mea de diagnostic repede al turbării cîinelui. Poate propriile mele restricţiuni, publicate în articolul meu, sau poate temerea că ar fi o metodă complicată sau prea dificilă, a fost cauza acestor ezitaţiuni.

Alţi autori, deşi mai puţin autorizaţi, şi-au exprimat îndoiala lor asupra valorii metodei mele. Cu toate acestea eu am credinţa sigură că, mai curînd sau mai tîrziu, acest mijloc va înlocui cu folos examenul prin trepanarea iepurelui. Prin această metodă, niciodată nu ne vom înşela, zicînd că [un] cîine nu a fost turbat; vom rămîne în îndoială, numai în cîteva cazuri de la care nu avem măduvă sau bulb, dar în acest caz, persoanele muşcate vor începe tratamentul ; în cazurile însă, la care nu vom găsi leziuni rabice (10% aproape), vom

putea, în mod absolut, exclude turbarea. Aceste ultime cazuri sînt exact acelea în care inocularea iepurilor dă rezultate negative.

Deşi în cele 487 de cazuri pozitive, nu am declarat prin examenul microscopic că vreun cîine a fost turbat fără ca acest cîine să fi fost în realitate afectat, totuşi această posibilitate nu poate fi exclusă în mod absolut; dar chiar într-un astfel de caz, noi nu vom face decît ceea ce facem de obicei : aplicăm persoanei muşcate tratamentul antirabic.

Intr-o serie mare de experienţe, am fost controlat în constatările mele de Şcoala superioară de medicină veterinară, de unde mi se trimiteau bulburi de clini morţi de diferite boale, sau chiar omorîţi. întotdeauna însă, am reuşit a deosebi prin examenul microscopic cîinii morţi de turbare.

în ceea ce priveşte îndoiala pe care au exprimat-o oarecare autori asupra valorii metodei mele, putem spune că opiniunile lor nu se sprijină pe fapte bine observate. E de ajuns ca să privim măduva sau bulbul unui cîine turbat, bine preparate, pentru ca să ne convingem de gravitatea leziunilor ; dar va trebui să prelungim mult cercetările noastre, pentru ca să putem aprecia importanţa lor, în diagnosticul turbării.

Anunţasem deja în Societatea noastră anatomică că voi reveni asupra cercetărilor mele, cînd citii în „Semaine Medicale" o comunicare a lui Van Gehuchten, făcută Academiei de Medicină din Bruxelles la 27 ianuarie 1900. în această publicare, Van Gehuchten afirmă că poate diagnostica turbarea la toate animalele şi la om, dacă examinează ganglionii rahidieni şi acel al ipneumogastricului. în acelaşi timp, acest autor mai afirmă că leziunile pe care le-am descris eu, nu merită importanţa ce li s-a atribuit, [căci] nici una n-ar fi specifică şi nici una n-ar explica simptomele tabloului clinic.

Aceste afirmaţiuni neprobate sînt tot atîtea erori. Să începem prin a analiza afirmaţiunea lui Van Gehuchten în ceea ce priveşte simptomele turbării. Eu am arătat că virusul rabic merge în lungul nervilor, dar că de obicei 1—2 zile înainte de a apărea simptomele, se găsesc la cîine leziuni inflamatoare foarte înaintate în substanţa griză a măduvei şi a bulbului. în acelaşi timp am mai examinat nervii în care inoculasem turbarea, precum şi ganglionii respectivi, fără să găsesc leziuni bine pronunţate. Nu este deci îndoios că în turbare se găsesc de la început leziuni în măduvă şi ar fi într-adevăr extraordinar, dacă acestor leziuni foarte grave, nu le-ar corespunde simptome.

De altminteri am avut ocaziunea de a studia bine două cazuri turbare paralitică la om ; la amîndouă, am găsit intactă sensibilita părţilor paralizate.

La iepuri asemenea, sensibilitatea persistă în regiunile paraliza dar către sfîrşit, cînd paralizia a cuprins toţi muşchii voluntari, mai putem proba existenţa sa, fiind distrusă motilitatea, singurul luc prin care o putem constata. Uneori există un grad de insensibilitat [care] niciodată nu este mai pronunţată decît paralizia.

Numai la cîine, am putut găsi o insensibilitate mai pronunţat

Insensibilitatea nu corespunde unor nervi sau ganglioni limitaţi ea este în legătură cu părţi foarte întinse ale măduvei şi trebuie fie cineva foarte preocupat de această idee, ca să poată afirma tabloul clinic al turbării omului nu denotă decît leziuni ale gangli nilor nervoşi.

Van Gehuchten mai afirmă însă, că leziunile măduvei sînt specifice ; iarăşi o eroare esenţială. Toată lumea ştie că măduv şi creierul sînt modificate de la început şi că ele sînt părţile car conţin virusul rabic ; trebuie deci să presupunem că şi leziunile care le găsim sînt specifice.

Nu voiesc a tăgădui rolul nervilor şi al ganglionilor nervoşi turbare, eu i-am găsit totdeauna virulenţi, în experienţele mele. M-a ocupat mult de studiul acestor ganglioni şi pot mărturisi că nu a găsit încă leziuni aşa de caracteristice, cel puţin la cîine, ca acele di bulb şi măduvă. Persoanele care se ocupă în special cu celula ne voasă pot fără îndoială să găsească alteraţiunile celulare şi prolifera ţiunea celulelor care înconjoară celulele ganglionare ; dar alte persoan pot să le aprecieze mai greu.

în afară de aceasta, ele se prezintă vederii mai mult sau mai puţi lămurite, după cum coloraţia este sau nu reuşită.

în memoriul meu asupra *patologiei ganglionilor rahidieni,* a descris [aceleaşi] leziuni în mai multe maladii şi am insistat în specia asupra dificultăţii de a aprecia leziunile mai puţin grave, din cauz aspectului variat pe care-1 prezintă celulele ganglionare normale adeseori ele sînt fără nuclei.

Elementele cromatice au de asemenea tipuri diferite în celulel ganglionare şi sînt mai greu de apreciat decît în celulele mari al măduvei. în fine, nucleii acestor celule ganglionare sînt chiar [în mod normal deplasaţi şi celulele care le înconjoară se înmulţesc cu ce mai mare uşurinţă, în urma diverselor iritaţiuni. Cu toate acestea, e Ştiu foarte bine că în turbare există modificări ale ganglionilor, ma

ales cromatoliza înaintată, cu vacuolizarea şi deplasarea nucleilor -, adeseori celulele ganglionare sînt distruse, iar cele ale capsulei prezintă o stare de proliferare mai mult sau mai puţin pronunţată.

La acest tablou care cuprinde leziuni mai mult banale, pot să adaug că se găsesc chiar noduli rabici, precum şi adevărate şiruri de celule nervoase înlănţuite, împresurate cu o teacă de celule embrionare.

Nu am insistat asupra acestor leziuni, pentru că ele nu se pot aprecia aşa de bine ca acelea din bulb şi măduvă ; am găsit însă în ganglionii care corespund sciaticului (în care injectasem mai dinainte virus rabic) leziuni mai grave, consistînd într-un grad mai înaintat de cromatoliza şi transformare a ţesutului interstiţial cu proliferarea celulelor fixe, formînd astfel cu leucocitele adevăraţi noduli rabici. Cu toate acestea şi aici, leziunile erau mai pronunţate în măduvă.

Nu m-aş fi ridicat contra celor susţinute de acest autor distins, dacă nu mi-ar fi fost teamă că metoda mea, aşa sigură şi folositoare, ar putea fi definitiv părăsită prin afirmările sale. Sper din contră, că autorii care dispun de un material vast vor reveni asupra chestiunii şi sînt sigur că vor ajunge la aceleaşi rezultate, la care am ajuns eu.

Eu nu mă aşez pe un teren aşa [de] absolut ca Van Gehuchten care, pentru a-şi mări valoarea constatării sale, încearcă de a distruge, tot ce existase înaintea sa ; ştim bine şi de mult timp, că existai în turbare leziuni ale ganglionilor nervoşi şi s-ar putea combina examenul măduvei cu acel al ganglionilor.

Cu toate acestea, eu cred că o mielită, ale cărei leziuni ar semăna cu acele ale măduvei în turbare, va produce [de] asemenea şi leziuni ale ganglionilor, lucru [pe] care l-am constatat în mielitele omului, ale calului, precum şi in mielitele experimentale.

La unele specii de animale se găsesc desigur leziuni mai pronunţate în ganglioni decît în măduvă, mai ales la iepure, la care eu am arătat, deja în primele mele cercetări, că leziunile măduvei sînt mai puţin pronunţate. In preparatele microscopice din măduvă şi ganglionii acestui animal, colorate după Nissl, se. poate constata cu ochii liberi chiar, că ganglionii sînt mai palizi din cauza cromatolizei avansate, pe cînd în stare normală, ei sînt mai coloraţi decît măduva ; nu e vorba, pe noi iepurele ne interesează mai puţin.

Asemenea leziuni rabice, ale măduvei omului, pisicii şi boului sînt cîteodată mai puţin precise decît [ale măduvei] cîinelui.

Ceea ce ne interesează înainte de toate este *diagnosticul repede al turbării ciineiui* şi din acest ^punct de vedere examenul ganglio-

nilor nervoşi dă, în mîinele persoanelor puţin versate în histol

^ • 7 ~ nervos, rezultate mai ^ * ™ _ *

Dar cum Van Gehuchten susţine contrariul, chiar pe diagnosticul turbării cîinelui, îmi permit de a îndruma staţiunile a rabice sa supună unui control serios mijloacele de diagnostic rep al turbam ciineiui, arătate de mine si de Van Gehuchten aceasta va rezulta cu siguranţă generalizarea unei metode folosit m tratamentul turbării.

ANATOMIA PATOLOGICĂ A NEVROGLIEI

Deşi Virchow nu cunoscuse originea nevrogliei, a descris însă cel dintîi acest ţesut şi modificările lui patologice particulare.

De atunci metodele speciale ale lui Ramon y Cajal, Weigert şi Yamagiwa, au pus în evidenţă fibrele nevrogliei, adăugind cîteva detalii cunoştinţelor noastre anterioare, dar n-au adus, din cauza imperfecţiunii metodelor, destulă lumină în patologia acestui ţesut. Noi ne-am adresat de preferinţă unor metode simple. Nevroglia se prezintă destul de bine, dacă întărim cu îngrijire piesele în *lichidul lui Mulier,* dacă le colorăm intens cu carmin*şi eozină, şi dacă le observăm cu un grosisment forte.

Prin aceste metode ne putem convinge că nevroglia, într-o epocă puţin înaintată a vieţii embrionare, se prezintă mai întîi ca o reţea formată dintr-o substanţă granuloasă, interstiţială, plastică, a cărei formă este determinată de fibrele nervoase. Substanţa aceasta există de asemenea în protoplasma celulelor mici, care se găsesc în părţile cele mai groase ale acestei reţele. Reţeaua comunică prin ramificările sale cu un strat celular şi fibrilar superficial, precum şi cu un strat care tapisează cavitatea centrală.

M-am întrebat: în ce măsură şi în ce condiţiuni participă nevroglia la procesele morbide ale centrilor nervoşi ?

Mai întîi am încercat să studiez această chestiune prin metoda experimentală şi m-am convins prin studiile mele asupra leziunilor precoce ale turbării, că nevroglia începe a prolifera deodată cu celulele endoteliale ale vaselor mici din vecinătatea celulelor mari motrice, începînd din a 4-a zi, în urma injecţiunii cu virus fix, adică înaintea declarării simptomelor rabice.

In acest moment celulele care tapisează cavităţile ce con celulele nervoase se umflă şi prezintă prelungiri formate la înce dintr-o substanţă granuloasă, comunicînd cu celulele asemănăto mai profunde; acestea prin alte prelungiri comunică cu celu radiate, umflate, ataşate prin prelungiri mari, spaţiilor perivascul

In infecţiunea tuberculoasă a meningelor şi a creierului, pr ferarea nevroglică începe după 8—14 zile [de la inoculare] ; pleacă de la suprafaţa cerebrală sub formă de celule mari care co nică între ele prin ramificările lor. Se poate bine vedea că prel •girile sînt mai întîi formate dintr-o substanţă plastică, care pleacă substanţa celulară însăşi, [substanţă] care prezintă aceleaşi ca tere ca şi prelungirile. Forma şi limitele prelungirilor sînt deter nate de formaţiunile esenţiale, celule şi vase, care se găsesc în celulele nevroglice.

Raportul acestor celule cu vasele de nouă formaţiune se po studia ; mugurii vasculari sînt în raport cu celule mari stelate c se aplică cîteodată imediat pe el, alteori sînt numai în contact p prelungirile lor.

în alte infecţiuni, [în care] microbii formează embolii şi foc mielitice în măduvă, nevroglia se arată [mai] degrabă sub forma u reţele canalizate în partea edemaţiată din jurul vasului trombo In cazuri de degenerescentă, nevroglia apare în jurul vaselor o sînt înconjurate de mai multe rînduri de celule mari, mai mult mai puţin umplute de granulaţiuni grase. Dacă plecăm de la îns peretele vasului, observăm o reţea bine colorată, granuloasă, care întinde între celule, intrînd în raport direct cu protoplasma celule nevroglice umflate şi foarte granuloase din vecinătate ; câştigăm as impresiunea că forma radiată a celulelor ar fi determinată de co presiunea între fibrele şi celulele nervoase a acestei substanţe gra loase şi colorate care le umple.

S-ar părea că în mijlocul acestei substanţe s-ar forma mai tîr fibre nevroglice înconjurînd vasele alterate. Aceste fibre nu pro independente, atingînd sau străbătînd celulele. Astfel, în infecţiun cronice ale măduvei, se poate constata o teacă destul de precisă fibre nevroglice înconjurînd vasele alterate. Aceste fibre nu pro din celule, ci dintr-o transformare diferenţiată a unei substanţe g nuloase, secretată probabil şi transformată sub influenţa celulelor care se găseşte între elementele nervoase ce leagă vasele cu celul nevroglice.

In oarecare stări iritative putem constata nişte secreţiuni albuminoase ale celulelor nevroglice ; ne vom convinge de aceasta dacă disociem celulele cu prelungirile lor. [De] asemenea în scleroza în plăci, sinuozităţile celulelor nevroglice conţin nişte substanţe a căror origine celulosecretoare nu pare îndoioasă. Este deci probabil ca celula nevroglică secretă, din cauza comunicării sale cu vasele, substanţe uniforme sau granuloase, pe socoteala cărora se formează fibrele nevroglice- Aceste rezultate mai mult experimentale sînt în acord cu acele din diferite stări patologice.

Din acest studiu rezultă că: a) *Există o legătură strînsă intre nevrogiie de o parte şi celulele şi fibrele nervoase de altă parte;* b) *nevroglia posedă un sistem canalicular propriu care devine mai însemnat în stările de edem şi de inîlamaţiune cronică;* c) *nevroglia posedă calităţi secretoare.*

Partea activă a nevrogliei în diferitele stări patologice este mai întinsă de cum o bănuim de obicei.

Aceasta se constată în toate cazurile de hemoragie sau de ramolisment vechi, în cea mal mare parte a cazurilor de mielite şi de encefalite microbiene sau toxice, acute sau cronice, în stările de degenerare parenchimatoasă, în urma traumatismelor sau iritaţiunilor specifice, în fine, în stările de hipertrofie, de scleroză, în multe cazuri de atrofie, în leziunile de origine embrionară, în hidrocefalie, în cretinism, în jurul pierderilor de substanţă, a cavităţilor şi chisturilor de diferite origini. Proliferaţiuni nevroglice se mai pot găsi în jurul gliozelor, care sînt stări neoplazice puţin pronunţate, în jurul gliomelor, adevărate tumori nevroglice, precum şi în jurul tumorilor de origine foarte diferită.

Acest rol general al nevrogliei în patologia centrilor nervoşi, rol care se întinde şi asupra rădăcinilor şi glandei pineale, ne arată că acest sistem este foarte simţitor faţă de cele mai mici cauze de iritaţie, păstrînd totuşi oarecare particularităţi faţă de iritările vasculare care preced de oblicei proliferarea nevrogliei. Numai tîrziu şi o dată cu exsudaţiunile şi degenerările, devine manifestă şi proliferarea, în. alte manifestaţiuni cu mers mai încet, proliferarea nevrogliei poate predomina de la început.

Rolul nevrogliei în patologie pare deci a nu ii numai în a susţine, ca schelet, ci mai posedă încă un rol foarte important în nutrirea şi în funcţiunea centrilor nervoşi.

Rolul* nutritiv şi secretor al nevrogliei devine foarte probabil dacă nu [chiar] sigur :

a) Prip. raportul său cu vasele ; în hipertrofia acestui ţesut poate remarca un canal fin, care leagă prin prelungirea cea m „vasul cu celula.

b) în cazurile de edem şi de neuroglioză cronică, ca în pel se observă canale în mijlocul radiaţiunilor nevroglice, precum' şi tăţi mici înconjurate numai de formaţiuni nevroglice.

c) în procesele neoplazice, celula nevroglică hipertrofiată de un cerc în jurul căruia se aşează substanţele albuminoase, vit sau hialine ; masele fibrilaire nevroglice se găsesc adesea aşe într-o substanţă uniformă sau 'granuloasă, în raport cu celule ne logice. De asemenea şi globii hialini, vitroşi şi amiloizi, care se gă în jurul yaselor, în inflamaţiunile cronice, sînt în raport intim nevroglia : ei sînt eîteodată chiar incluşi în celulele nevroglice.

Pe de altă parte, influenţa nevroglică asupra vaselor este de n .găduit în tabes, unde vasele părţilor sclerozate sînt adesea înco rate de o zonă groasă de nevrogiie, în mielitele cronice, unde pro raţiunea considerabilă a fibrelor şi a celulelor nevroglice pleacă pereţii vasculari.

într-un mare număr de gliome şi de glioze tetangiectatice, taţia vasculară şi exsudaţia sînt în raport aşa de intim cu prolife nevrogliei, încît ne putem întreba dacă acţiunea mecanică a ne gliei nu determină aceste dilataţiuni şi proliferaţiuni vasculare, a enorme şd periculoase.

Vasele şi celulele nervoase simt mai ales legate prin nevro şi nu e prea hazardat de a presupune că marile celule nerv posedă o capsulă formată din fibre şi celule de natură nevroglică, legătură cu vasele. învelişul acestor spaţii posedă într-adevăr caracter mai mult nevrogiie. Se găsesc în mielitele cronice scle ale ţesutului nervos ; în leziunile cavitare se poate observa o vacu în mijlocul unei mari celule nevroglice. Tot astfel în glioze, pelagră sau în scleroza în plăci, se găsesc celule nervoase mari, d nerate, înconjurate cu o reţea groasă de celule nevroglice.

Nu e îndoială că aceste celule proliferate sînt efectul degene centei celulelor nervoase şi e mai uşor de presupus că e vorba celule care formează şi în starea normală peretele spaţiului peri lular şi care prin proliferaţia lor, comprimă sau înlocuiesc celul decît de a presupune o migraţiune, sau o tendinţă fagocitară a ace nevrogl'ii.

în ceea ce priveşte raportul nevrogliei cu fibrele nervoase, diile noastre ne arată că într-o serie de stări patologice, nevroglia i

în raport intim cu fibra nervoasă, înlocuind mielina prin fibre şi teci concentrice groase, de natură nevroglică. Este sigur că nevroglia constituie, chiar în starea normală, o parte a tecii nervoase. Sînt acele granulaţiuni sau in^le care se găsesc din distanţă în distanţă chiar în mielite şi care se colorează după metoda lui Weigert şi Yamagiwa. In cazuri de mielită cronică microbiană foarte limitată, se pot urmări aceste îngroşări nevroglice ale fibrelor nervoase, pînă la dispariţia cilindraxului. Un alt raport există între nevrogiie şi cilindirul ax. In nevrogliome moi, se găseşte adesea o mare parte a tumorii formată de cilindracşi excesiv de hipertrofiaţi, sub influenţa proliferaţiunii nevroglice. In aceste cazuri, se observă adesea în masa bialilnă a unui segment al cilindraxului un nucleu mare, de unde pleacă prelungiri în forma unei stele sau pensule, în raport cu reţeaua nevroglică şi dînd reacţiunea fibrelor nevroglice.

Nu este nici o îndoială că nevroglia poate determina de-a dreptul distrucţiunea fibrei nervoase, precum şi hipertrofia cilindrului ax prin celule nevroglice.

Rolul cel mai important al nevrogliei este de a înlocui ţesutul pierdut, de a forma cicatrice, scleroze sau mase de căptuşeală a pierderilor de substanţă ; trebuie să adaug şi producerea şi secretarea de substanţe patologice omogene, granulate şi filamentoase. Se pot într-adevăr distinge adeseori, prin sediul şi prin raportul lor cu vasele pe de o parte şi cu celulele nevroglice pe de altă parte, exsudaţiunile vasculare, de acelea de origine nevroglică, pe cînd în alte cazuri produsele acestor două formaţiuni se confundă. Produsele nevroglice sînt evidente în locurile unde formaţiunile nevroglice sînt abundente t astfel, în gliozele din jurul canalului central[1]), precum şi în [cele din] interiorul acestui canal, în sclerozele şi cicatricele ependimare şi în acele ale suprafeţei 'creierului, unde aproape nu se găsesc vase ci mase de stele imense, cu fibre nenumărate, rigide, în parte canalizate, centrele stelelor [fiind] formate ide cavităţi sau de nuclei mari.

Aceste celule sînt înconjurate de substanţe omogene, dure, a căror origine nevroglică e sigură ; în gliozele de la periferia măduvei şi a rădăcinilor nervoase, se observă adesea în interiorul tecii unei fibre nervoase (fără intervenţia vaselor), o reţea formată din mase mari de fibre granulate, conţinînd substanţe albuminoase în ochiurile ei. *în aceste cazuri* e *vorba fără îndoială, de un fel de secreţiune din partea nevrogliei.*

!) Canalul ependimar (N.R.).

In ceea ce priveşte tumorile nevrogliei, trebuie să admitem pe l forma infiltrată difuză, forme limitate, neconţinînd elemente nervo Formele difuze trec fără limită precisă în scleroze şi chiar în infla ţiuni parenchimatoase. Mai ales gliozele difuze, formele trauma şi hemoragice ale siringomieliei, gliozele posthemoragice ale creieru scleroza în plăci, scleroza difuză, hiperplazia congenitală difuză a ierului, se găsesc la limită între glioze şi inflamaţia cronică, şi pu zice în general, că inflamaţiiie cronice, hiperplazice, ale centre posedă în acelaşi timp tendinţa unei proliferaţiuni şi neoplazii ne glice. în aceste formaţiuni se găsesc de obicei fibre şi celule nerv şi adesea avem impresiunea că există o proliferaţiune a acestor mente ; dar fiind vorba de formaţiuni cu un caracter embrionar, greu de a stabili natura nervoasă a unor grupe celulare. în scler în plăci şi în nevrogliomele lui Klebs am întîlnit adesea astfel formaţiuni în diviziune indirectă, din care, o parte prezintă caracte celulelor nevroglice, pe cînd alte părţi prin forma lor, prin nucl granulaţiunile şi prelungirile lor, amintesc celulele nervoase tinere.

O mare parte a acestor tumori e formată nu numai de nevrog dar mai ales de produse nevroglice variate, de cilindracşi hiper fiaţi, modificaţi [şi] fragmentaţi, de vase dilatate, adesea pe cale proliferaţie sau de degenerescentă, precum şi de produse variate origine vasculară, în sfîrşit, de fibre nervoase degenerate sau de formaţiuni şi de celule nervoase. Deoarece adesea se găseşte o a vărată neoplazie celulară de elemente constituind pereţii vascul . trebuie să admitem caracterul sarcomatos al unei părţi a aces tumori.

Ependimul, mai ales acela al canalului central, foarte sensibil iritaţiuni de orice fel, ia adesea o parte importantă în aceste neoplaz păstrîndu-şi caracterele de înveliş epitelial, sau transformîndu-se celule nevroglice, fără să-şi piarză cu toate astea caracterul de îmbrăca ca un epiteliu o cavitate care se produce în tumoare. astfel în gliozele retinei, elementele diferenţiate intră în formaţiu tumorii, păstrîndu-şi totuşi caracterele sau transformîndu-se într-un de epiteliu şi căptuşind micile cavităţi.

CURS DE BACTERIOLOGIE

PREFAȚA

Bacteriologia în anii din urmă n-a făcut numai progrese enorme, dar şi-a schimbat chiar direcțiunea, creînd o nouă metodă de cercetare, pătrunzînd în raportul intim care există între microb şi organism. Din această cauză, lecțiunile mele de bacteriologie a căror primă edițiune a apărut în anul 1892, au trebuit să fie mult modificate şi lărgite.

Am ținut cu atît mai mult să insist asupra acestei direcțiuni noi, cu cît bazele acestei direcțiuni s-au format, în parte cel puțin, prin lucrările institutului nostru, astfel încît era important ca în această nouă edițiune a lecțiunilor noastre de bacteriologie să concretizăm, deşi în mod foarte succint, punctul nostru de vedere şi rezultatele obținute prin lucrările noastre.

Aceste lecțiuni nu sînt nici ele lipsite de inconvenientele care provin din lipsa de stenografi, cu toate că d-nii asistenți care cu mari îngrijiri au cules lecțiunile mele, s-au folosit la redactarea lor de mai multe publicațiuni ale mele, revăzute de mine.

Partea tehnică a baateriologiei, care e de cea mai mare trebuință, cred că a fost expusă în mod destul de lămurit în această lucrare, aşa că va putea servi spre orientare în lucrările bacteriologice de care au nevoie medicii în funcțiuni publice.

De asemenea s-au adăugat cîteva figuri explicative, iar exteriorul manualului a fost îngrijit mai mult decît în prima edițiune, astfel încît aceste lecțiuni, împreună cu lecțiunile de anatomie patologică generală care au apărut în anul trecut vor merita a figura în mod demn în

In fine, trebuie să exprim recunoştința mea d-lor dr. V. O p r e s c u fost asistent al institutului şi S. N i c o l a u, preparator al institutului, pentru zelul şi priceperea pe care au desfăşurat-o în redactarea acestor lecțiuni.

INTRODUCERE

Investigațiunea curat morfologică nu satisface spiritul critic. Este o lege fundamentală a spiritului omenesc, ca într-un anumit stadiu al dezvoltării sale, să înceapă a căuta natura, cauza şi legăturile cauzale ale fenomenelor. în acelaşi timp, e o regulă ca spiritul primitiv să creadă că poate explica originea lucrurilor, cu ajutorul unor puteri supranaturale, ocolind legătura lor cea mai apropiată ; de aici au rezultat speculațiunile teologice cele mai variate. Astfel, din timpurile cele mai vechi, boalele şi anume acele pustiiri care vizitau genul uman sub formă de epidemii au fost atribuite unor puteri răuvoitoare, supărării zeilor.

Dar chiar în antichitate unele spirite distinse, * emancipîndu-se de sistemele obişnuite, al căror fond nu era constituit decît de speculațiuni teoretice, s-au apropiat mult, bazați pe o observație şi pe o investigație îngrijită, de adevărata cauză a boalelor. Deja vechii egipteni cunoşteau diferiți paraziți ai intestinului, cum şi simptomele cauzate de ei şi nu le-a lipsit mult spre a atribui şi alte simptome morbide acțiunii vătămătoare a unor ființe animate. în special renumiții medici arabi ai evului mediu, a căror eminentă putere de observație o admirăm — şi care între altele cunoşteau parazitul rîiei, pe care abia îl putem vedea cu ochii liberi — comparau boalele infecțioase cu un proces de fermentație, ce se petrece în organism. Această concepțiune o întîlnim chiar în *Coran.* Totuşi aceste scânteieri ale cunoştinței se stinseră repede.

Chiar după ce L e e u w e n h o e k a descoperit acum 2 secole microscopul compus, cu ajutorul căruia examina micile organisme ce trăiesc în apă, descrierea acestora deşteptă iarăşi vechile ipoteze şi 'e descriseră muşte pestilențiale microscopice. L e e u w e n h o e c k a fost în acelaşi timp primul care a văzut bacterii; în cartea sa a desenat chiar barilii care se observă în gură. Pe baze cu totul diferite este întemeiat parazitismul lui S y d e n h a m, care formă ideea fundamentală a unei şcoli medicale. Aceasta considera boala ca un pa- '^zit ce se naşte şi trăieşte pe socoteala organismului.

Numai către mijlocul acestui secol, ehimiştii şi fiziologiştii au reluat vechile idei relative la analogia boalelor cu procesele fermentative. Cagniard De La Tour, Schwann şi alţii, au recunoscut că fermentaţia şi putrefacţia sînt cauzate de organisme vegetale mici ;• Schwann a găsit chiar că fermentaţiunea alcoolică e determinată de un ferment organizat. Medicii au utilizat această descoperire pentru a explica originea unor anumite boale prin ai9tfel de organisme. N-a trecut însă mult şi această direcţiune de investigare fu eclipsată de doctrinele lui Liebig, care atribuia fermentaţia numai unor fenomene chimice, fără intervenţia vreunui organism. Curînd după aceasta, îdeea unei origini parazitare a boalelor infecţioase găsi un apărător zelos în botanistul Hallier. Din nefericire, acest cercetător, nefiind ajutat de metode exacte, a căzut în erori care au fost combătute de botanişti distinşi şi astfel ideea sa fundamentală justă a fost periclitată din nou, înainte de a fi avut succesul meritat.

De la apariţiunea lui Pasteur pe arena ştiinţifică, începe o epocă nouă de investigaţiune ştiinţifică a fermenţilor şi a boalelor infecţioase. La intervale scurte apărură lucrările lui Pasteur asupra vinului şi boalelor sale, asupra berii şi boalelor sale, asupra unei noi teorii a fermentaţiei, apoi asupra boalelor viermilor de mătase şi asupra provenienţei lor.

Deja mai înainte, Davaine şi Rayer în anul 1850, constataseră prezenţa unui mic bastonaş în sîngele animalelor moarte de cărbune, şi curînd după aceasta, acelaşi bastonaş fu descris şi de Pollender care pretinde în acelaşi timp că ar fi văzut bastonaşele încă din anul 1847. Fără îndoială Davaine e acela care prin numeroase şi indiscutabile experienţe constatase că boala e cauzată de un parazit. Lucrări mai noi ale lui Pasteur şi în special metodele sale de culturi exacte, au transformat doctrina importanţei esenţiale a microorganismelor în fermentaţie şi în producţiunea anumitor boale infecţioase, într-o ştiinţă exactă. Pasteur lucra cu o serie continuă de culturi absolut curate ale acelor organisme care nu mai conţineau nimic străin şi cu care putea obţine efectul, ce avea de bază, energia specifică a acestor organisme.

O astfel de cultură pură a bacteriilor cultivate din sîngele de cărbunos era totdeauna în stare să provoace boala. în acelaşi timp, cînd Pasteur se ocupa cu completarea cercetărilor lui Davaine asupra antraxului şi stabilea legătura microorganismelor cu piemia, septicemia şi putrefacţia, apăru prima lucrare a lui Robert Koch asupra etiologici cărbunelui, în care acest cercetător stabilea analogia dezvoltării barilului cărbunelui cu aceea a barilului finului, descris puţin mai înainte de Ferdinand Cohn.

în acelaşi timp apărură şi în Germania mai multe date asupra etiologiei unor boale infecţioase ; totuşi acele date nu erau decît încercări insuficiente, fără o valoare pozitivă. Progrese esenţiale în cunoaşterea cauzelor boalelor infecţioase trebuiau făcute mai întîi pe terenul experimentării. Acestei categorii îi aparţin experimentele lui Davaine, ale lui Coze şi Fellz, ale lui Billroth şi Ogston [şi în mod] deosebit lucrarea lui Koch asupra boalelor infecţioase prin plăgi produse în mod experimental la animale. Prin această lucrare s-a dat prototipul pentru investigaţiunea exactă în domeniul boalelor infecţioase.

Şi lucrările lui Recklinghausen, Cohnheim, Orth, Klebs şi Birch-Hirsichfeld au dat impulsiune la o cercetare mai serioasă a legăturii cauzale a microorganismelor cu boalele infecţioase prin plăgi. Klebs şi Eberth au găsit în febra tifoidă un bacii ; Nepveu, Orth, Lukomsky şi Fehleisen au descris coci particulari în produsele erizipelului ; Obermeier a descoperit spirocheţii febrei recurente. în acelaşi timp botaniştii Naegeli, Brefeld, Cohn, Zopf şi Fliigge căutau să stabilească locul bacteriilor în sistemul naturii.

Timpii mai noi au adus încă o mulţime de fapte, care au demonstrat legătura cauzală a numeroase boale cu bacterii specifice. Astfel, pentru cunoaşterea barilului leprei au contribuit lucrările lui Hansen, Neisser, Cornii şi Suchard, Babeş. Eu am descris încă din anul 1881 barilul morvei, iar Schiitz şi Lofler au demonstrat în anul 1883 originea parazitară a acestei boale. în anul 1882 Koch demonstra în mod strict exact originea bacilară a tuberculozei; Neisser constată prezenţa constantă a unor coci caracteristici în puroiul blenoragie. Klebs, Friedlaender, Talamon, Gram, demonstrară natura parazitara a pneumoniei fibrinoase ; Koch descoperi barilul holerei; Rosenbach, Passet, au izolat diferitele specii de bacterii ale boalelor infecţioase din plăgi.

Cu tot scepticismul ce a domnit la început şi pe care clinicienii, patologiştii şi igleniştii l-au arătat faţă de noile cercetări şi care era pînă la un punct oarecare justificat prin unele publicaţiuni grăbite, superficiale, noua doctrină ajunse îndată să domine ştiinţele amintite.

Chiar publicul medical manifestă acum mai mult zel pentru a-şi asimila noua doctrină şi tinde să aplice cu nerăbdare în profilaxie şi terapeutică, cunoştinţele datorite bacteriologiei.

Bacteriologia noastră publicată în anul 1885 a căutat să corespundă mai întîi acestor trebuinţe ; în acelaşi timp am căutat să tratez bacteriologia ca o ştiinţă de sine stătătoare, prin aceasta cred că am evitat şi discuţiunea dacă bacteriologia trebuie încorporată în igienă, în patologie sau în vreo altă ştiinţă medicală.

In ceea ce priveşte bacteriologia ca istorie naturală a bacteriilor, ceea ce ştim asupra ei nu este suficient pentru a servi ca bază unei ştiinţe exacte ; astfel botaniştii nu-i vor da bucuros drept de cetăţenie în sistemul lor, după cum nici ehimiştii nu vor admite că ceea ce ştim pozitiv asupra însuşirilor chimice ale bacteriilor, este de ajuns pentru a crea o chimie a proceselor bacteriene.

Faţă de marea însemnătate a bacteriilor pentru medicină, ele merită a forma obiectul unui tratat independent. Ştiinţa aceasta are tocmai un scop deplin justificat şi deşi obiectul său ar putea aparţine şi unei alte ştiinţe, din momentul în care-l tratăm cu privire la medicină, poate fi tratat cu succes din acest punct de vedere, ca parte constitutivă a ştiinţei medicale.

Nu a fost nevoie să aşteptăm pînă ce botaniştii să încorporeze bacteriile în sistemul lor ; şi totuşi prin studiul lor s-a ajuns la rezultate de o mare însemnătate în privinţa prevenirii boalelor şi în tratarea boalelor infecţioase. O metodă proprie a studiului bacteriilor a luat naştere, metodă care se datoreşte lui Pasteur. Ea începe cu determinarea formei şi speciei. Ea pune baza cea mai mare pe acţiunea pe care bacteriile o au asupra organismului ; de cea mai mare însemnătate pentru ea este întrebarea dacă o specie de bacterii poate să producă boala. Se caută apoi dacă bacteria provine din aer, apă sau pămînt, pe ce cale ea ajunge în organism, cum se răspîndeşte şi [se] localizează în el, prin ce mecanism provoacă boala şi prin ce mijloace se luptă organismul împotriva ei. Se caută să se izoleze bacteria precum şi produsele chimice otrăvitoare secretate de ea şi cărora li se atribuie acţiunea patogenă, Se înţelege de [la] sine că e de o mare importanţă de a afla care sînt condiţiile priincioase şi care cele vătămătoare pentru o anumită bacterie. Asupra acestei din urmă chestiuni s-a ajuns deja .... la rezultate care au devenit nu numai bazele chirurgiei moderne, dar care sînt chemate a da baze noi pentru o igienă modernă şi pentru terapeutică.

Cu aceasta nu voim să afirmăm că în privinţa medicală, bacteriologia reprezintă un tot desăvîrşit. Mai că nu cunoaştem o bacterie patogenă, ale cărei însuşiri biologice şi ale cărei relaţiuni cu* boala să fie complet elucidate, deşi prin analogie, trebuie să admitem că pro-

babil toate boalele infecţioase sînt produse de bacterii sau de orga nisme asemănătoare ; sînt numai puţine boale a căror origine o puter atribui acţiunii [specifice a] unor bacterii cunoscute, pe cînd la alt boale vedem că se întâlneşte întotdeauna o anumită specie de bacterie dar a cărei legătură [specifică] cu acea boală nu s-a putut constata In fine asupra cauzei unui mare număr de boale, nu sîntem deloc edifi caţi. Lucrările numeroase, pline de succes din ultimele două decenii se datoresc în primă linie perfecţionării mijloacelor tehnice. Însuş studiul, prevenirea şi combaterea boalelor infecţioase, care au fos urmărite sub impulsiunea spiritului de conservare în timp de secole au făcut, graţie cercetărilor bacteriologice, progrese repezi ş neaşteptate.

Spirite distinse şi-au depus toate silinţele pentru propăşirea acestu cîmp de activitate atît de fertil.

Progrese însemnate în metodele de cercetare histologică, construe ţiunea de microscoape perfecţionate, întrebuinţarea culorilor de ani lină care pun într-o lumină surprinzătoare bacteriile în legătură c alteraţiunile ţesuturilor provocate de ele, au fost tot aşa de binefăcă toare pentru progresele acestei ştiinţe ca şi perfecţionarea metodelo de cultură. Prin aceste metode sîntem în stare a ne da seama, icu o siguranţă abia închipuită, de varietatea nessfîrşită a lumii bacteriilor a cultiva în stare pură numeroase bacterii şi de a vedea cum bacte riile formează, în condiţiuni favorabile, colonii vizibile cu ochiul liber colonii care diferă după specia de bacterii şi care pot chiar să carac terizeze o specie.

Chimia modernă ne-a pus de asemenea [de] curînd la dispoziţie mijloace pentru a pătrunde natura acelor procese care sînt provocate de fenomenele vitale ale bacteriilor. Pentru noi, produsele toxice fabricate de bacterii nu au numai importanţă întrucît noi am învăţat a cunoaşte unele otrăvuri fabricate de bacterii a căror acţiune concordă cu însuşirea patogenă a unora din ele, dar mai cu seamă deoarece, cu ajutorul acestor toxine putem preveni boala şi reuşim să preparăm substanţe terapeutice specifice. îneîntaţi de achiziţiunile unei ere noi, sîntem foarte înclinaţi a uita sau a nu aprecia îndeajuns greutăţile luptei desfăşurate pentru a cîştiga ceea ce posedăm acum ca ştiinţă pozitivă ; asemenea sîntem dispuşi a uita ce număr mare de teorii au rămas [fără] scop, de cînd s-a găsit cauza boalelor infecţioase cum şi calea cea dreaptă pentru studierea lor.

Nimeni nu se mai gîndeşte astăzi la o origine spontanee a boalelor infecţioase, o idee care s-a menţinut din timpurile cele mai vechi

pană în zilele noastre. Febra tifoidă nu mai este efectul unui virus, tuberculoza nu este numai rezultatul sărăciei şi al slăbiciunii. Organismele care cauzează aceste boale sînt deja cunoscute ? rămîne acum numai o întrebare subordonată, [aceea] de a şti care sînt condiţiunile în care paraziţii ce provin din afară pot intra în organism şi găsi condiţiuni favorabile pentru existenţa lor parazitară. Convingerea mea e că graţie progresului cunoştinţelor noastre vom atribui un număr din ce în ce mai mare de boale unor influenţe exterioare şi că va veni un timp cînd vom reuşi a face aceasta pentru toate boalele. Din momentul ce această cunoştinţă se va fi generalizat, terapeutica, care aşa de des tinde către lucruri imposibile, deoarece voieşte să vindece boala împreună cu alteraţiunile (leziunile) cauzate de ea, va fi înlocuită printr-o igienă şi o profilaxie aplicată de societatea însăşi.

îmi voi permite a aminti şi cu această ocaziune, acea veche teorie reprezentată prin spirite eminente, care n-au încetat un singur moment de a admite specificitatea boalelor. Evident că acele spirite erau dotate cu un mare talent de observaţiune, căci ei fără cunoştinţa cauzei, ci numai din observaţiuni clasice au văzut just diferenţa între boalele infecţioase, cum şi punctele de asemănare între ele.

Dar şi aici, faţă de necunoştinţa naturii boalelor infecţioase, preponderenţa unei singure metode a dus la greşeli.

Cînd Bichat crease anatomia generală, se credea că se poate ghici distincţia boalelor. Astfel s-a născut simpla dar cu totul ipotetica dihotomie a lui Brown şi Broussais; aceasta din urmă prin teoria sa despre iritaţie şi inflamaţie, lasă ca toate distincţiunile observate cu îngrijire să apară ca superflue. Chiar şcoala clasică anatomopatologică reprezentată prin Laennee, Cruveilhier, Rokitansky, Andral etc, descrisese în mod conştiincios sediul boalelor, dar nici ea nu a recunoscut legătura esenţiala a multor boale. Chiar histologia patologică şi anume patologia celulară, a cărei înaltă valoare consta în impulsiunea dată studiului istoriei dezvoltării productelor patologice şi prin care s-au revelat detaliile mai fine ale leziunilor, anume prin lucrările epocale ale lui Iohannes Mti,ll er, Virchow şi alţii, a avut de urmare o concepţiune mai mult generalizatoare decît o separare, o specificare conformă naturii boalelor.

Pe baza observaţiilor clinice s-a întemeiat doctrina specificităţii boalelor, reprezentată prin Bretonneau şi Trousseau, doctrină care este demonstrată prin fapte uşor de controlat. Exemple numeroase despre acest mers evolutiv al cunoştinţelor noastre în etiologia boalelor infecţioase vom găsi în partea specială a acestei lucrări.

Toate împărţirile fondate pe altă cale decît pe aceea a cunoaşteri imediate a cauzelor, nu au decît o valoare dubioasă. Vom vedea c împărţirea acestor boale în contagioase, infecţioase şi miasmatice corespunde ici şi colea unei însuşiri biologice a bacteriilor patogene dar că pentru multe boale nu este tocmai necesar a se propaga p una din cele trei căi amintite. Tot aşa de puţin necesar ni se pare î prezent de a clasifica bacteriile care cauzează boli, luînd de baz această însuşire a lor. De fapt cunoaştem viaţa acestor bacterii pre puţin, pentru ca să spunem precis care din ele sînt paraziţi obligaţ şi care facultativi, respectiv saprofiţi. Şi mai puţin sîntem în stare d a stabili pe această bază grupe de boli precis limitate.

După lupte îndelungate noua doctrină a ajuns aşa departe încît nu mai merită să stăm de vorbă cu adversarii săi. Nu a fost îns totdeauna aşa. După cum s-a petrecut la descoperirea [şi] altor fapte în domeniul ştiinţelor naturale s-a întîmplat şi în bacteriologie, ca p încercări şi pe fapte puţin solide să se construiască ipoteze hazardate. Totuşi, cu timpul s-au înmulţit cercetările care erau destinate a stabili o legătură mai strînsă între ipoteze şi fapte. Criteriul pentru justeţea ipotezei era că cu cît o lucrare era fondată pe mai multe fapte, cu atît era mai consolidată. De la data acestor cercetări, îndrăzneala ipotezelor cum şi mulţimea de lucrări şi păreri premature au fost combătute în orice domeniu care atingea direcţia cea nouă, de oameni însemnaţi,

De altfel mulţi combăteau ideile cele noi pentru că ţineau prea mult la cele vechi. Totuşi toţi aceşti adversari, care descopereau părţile slabe ale noii doctrine şi îndemnau la învestigaţiuni noi şi mai fundamentale, au trebuit în cele din urmă să cedeze logicii faptelor. Numai aceia care nu au pătruns în acest subiect, sau pentru care erori de mult combătute erau considerate ca fapte demonstrative, cum şi scepticii, ale căror argumente atacă baza întregii noastre cunoştinţe despre natură, nu voiesc să recunoască bacteriologia.

Ştiinţa noastră însă păşeşte neîntrerupt mai departe. Marele cugetător ca şi micul lucrător găsesc aici un cîmp abundent pentru activitatea lor, presupunînd că făclia lor conducătoare este adevărul şi conştiinciozitatea. Histologia patologică constituie [pe] de altă parte o bază foarte sigură pentru cercetări ulterioare ; pe acest domeniu am cîştigat o experienţă vastă şi sînt printre cei dintîi care am întreprins cercetări asupra dezvoltării agenţilor patogeni. Rămîne rezervat bacteriologici moderne de a însera [toate] bacteriile în sistemul istoriei naturale, de a crea o nouă chimie patologică a proceselor bacteriene şi de a scruta mai de aproape lupta bacteriilor cu organismul viu. Cînd

după aceasta se vor mai clarifica chestiunile ce privesc constituţia, puterea de rezistenţă a individului, cînd în fine o civilizaţie mai înalta va înlesni societăţii o judecată clară asupra puterii demonstrative a faptelor ştiinţifice, atunci şi prevenirea boalelor, va fi devenit o problemă rezolvabilă şi a cărei soluţie va sta în mîinile societăţii msaşi.

DESPRE COMBATEREA RĂPCIUGII CAILOR

I. MALEINA

Au trecut mai bine de zece ani de cînd, din diferite ţări, s-a comunicat rezultatele unor cercetări întreprinse cu substanţe specifice cu ajutorul cărora diferiţi cercetători au crezut să obţină diagnosticu morvei, prevenirea şi vindecarea acestei boale. Cu toate acestea, opiniunile sînt în divergenţă în ceea ce priveşte valoarea rezultatelo obţinute şi a metodelor care trebuiesc urmărite. Din acest punct d vedere cred deci că este de dorit, ca această chestiune să fie discutată din punctul de vedere experimental şi critic.

Atunci cînd, sub impresiunea lucrărilor lui Hankin asupra produselor toxice ale cărbunelui, precum şi ale lui Roux şi Chamberiand asupra imunităţii prin substanţe solubile, am căutat s stabilim substanţele chimice specifice ale barilului morvei, ni s- părut că am reuşit a găsi un mijloc specific pentru această boal Dl. dr. A. Babeş, chimistul institutului nostru, publicase atunci cercetările sale asupra substanţelor toxice obţinute din barilii morve substanţe care ne-au dat rezultate încurajatoare în tratamentul boale pe cînd în acelaşi timp Helman preparase un extras din baril morvei cu care susţinea că ar fi în stare să imunizeze animale î contra răpciugii. Mai cu seamă atunci cînd am precipitat cu alcool sa cînd am saturat cu săruri neutre, am reuşit să obţinem o substanţ care a dat reacţiunea albumozelor şi prin mijlocul căreia am putu trata cu succes cobaii infectaţi cu morvă. în iulie 1890, Hankin publicat rezultatele noastre la ,,Royal Medical Society" din Londr

La 1891, Helman, Kalning, A. Babeş şi Preusse a continuat cercetările lor, încercînd a prepara din produsele barililo

morvei o substanţă analogă tubercuiinei. N-ar avea nici o importanţă de a stabili căruia din aceşti autori i se cuvine dreptul de prioritate ; atîta e cert, că primele publicaţiuni sînt datorite autorilor ruşi, mai ales lui Helman, care afirmase că un extras din barilii morvei poate fi întrebuinţat pentru diagnosticul morvei, deoarece extrasul acesta, injectîndu-se unor cai răpciugoşi, dă naştere unei ascensiuni termice şi unei tumori în locul injecţiunii. Cercetările noastre personale datează şi ele de la începutul anului 1891 ; ele se află descrise în teza medicului veterinar A. Motoc, precum şi în două studii publicate în „Deutsche medieinische Wochenschrift" şi în „Archives de medecine experimentale et danatomie pathologique".

Cu această ocaziune, noi am mai insistat asupra faptului că aceste substanţe, întrebuinţate un timp mai îndelungat şi în mod sistematic, ar putea chiar să vindece răpciugă. Vindecarea aceasta am putut-o observa la o serie de cobai care, după ce au fost infectaţi cu morvă, au fost trataţi cu doze crescînde, pe cînd animalele de control au pierit de răpciugă. Motoc şi A. Babeş au tratat în modul acesta mai mulţi cai răpciugoşi cu extrasul preparat din culturi de morvă pe care Babeş l-a numit ,,morvină" ; după un tratament de 2—3 luni cu doze cresicînde, au dispărut toate simptomele de morvă şi animalele tratate nu mai prezentau nici o reacţiune, atunci cînd li se făcea cîte o injecţiune de maleină. Tratamentul acesta avea numai un inconvenient datorită faptului că extrasul nostru a fost foarte toxic ; această toxicitate însă a diminuat foarte mult, îndată ce am modificat modul de preparaţiune. Astăzi morvina produce reacţiunea febrilă şi locală, însă fără a prezenta toxicitatea dinainte, aşa că pînă la un punct oarecare s-ar putea zice că a devenit toxoidă. Se poate însă că prin această modificare, substanţa noastră a pierdut din acţiunea sa curativă.

Cercetările acestea periculoase au cauzat moartea lui Kalning şi a lui Bertusch, colaboratorul lui Helman şi au avut drept rezultat întrebuinţarea maleinei sau a morvinei, pe o scară mai largă, pentru diagnosticul morvei. O acţiune analogă desfăşoară şi substanţa preparată de Preusse prin infuziunea culturii sterilizate în glicerina.

In ce priveşte modul de preparaţiune al diferitelor feluri de maleină, e suficient să trimitem la lucrarea lui Kreslîng. Autorul acesta crede că există maleine care cauzează numai o ascensiune termică, pe cînd alte maleine provoacă şi o reacţiune locală.

Ni se pare însă că această părere nu este exactă, deoarece autorii care nu amintesc reacţiunea locală au trecut-o poate cu vederea la început. S-a pretins, că numai culturile foarte virulente pot da o maleină bună, pe cînd noi am putut constata mai tîrziu că nu trebuie să existe neapărat o legătură directă între virulenţă, toxicitate şi xeacţiune. In realitate obţinem azi aceeaşi reacţiune ca şi în trecut, deşi nu întrebuinţăm decît produse care de abia sînt toxice.

Substanţele acestea se prepară de Pearson la Berlin, de Bromberg la Harkov, de Roux la Paris, etc, putîndu-se deosebi produse lichide (Helman, Kalning, Pearson, Bromberg, Preusse, Roux-Nocard) şi produse solide (A. Babeş, Foth, Kilborn şi Schweinitz). Toate aceste produse derivă din culturi cit se poate de virulente ; virulenţa se obţine prin trecerea virusului prin iepuri şi prin pisici. Din sîngele unui iepure mort de două zile Roux şi Nocard fac însămînţări pe cartofi în eprubete, cultura se ţine trei zile la 37°, se amestecă cu puţină apă fiartă şi după ce s-a filtrat prin pînză, se injectează unui iepure în vina auriculară, menţinînd astfel virulenţa. Maleină se obţine din culturi în glicerina şi bulion ; baloanele rămîn o lună în termostat, după care se sterilizează, volumul lor fiind redus la a zecea parte. Precum se vede, modul de preparaţiune se aseamănă cu acel al tubercuiinei. Produsul acesta se păstrează bine, însă după experienţa noastră nu aşa de bine ca produsul pulveriform. Am constatat de asemenea că e necesar ca la fiecare transport să se examineze doza activă, deoarece se întîmplă să existe deosebiri între o expediţiune şi cealaltă.

Maleină noastră (morvina) se prepară în modul următor : culturi bogate din material virulent se amestecă cu cartofi în formă de pastă ; după ce au sfat 5—6 săptămîni la termostat, se pun în baia marină la 68°, unde rămîn timp de trei ceasuri jumătate ; apoi se emulsionează cu apă, se filtrează prin filtrul Witt, filtratul se precipită în alcool, se filtrează din nou, iar precipitatul din filtru se spală bine, întîi cu alcool şi apoi cu eter. Praful se usucă apoi repede în vid, după care poate să rămîie activ mai bine de trei ani.

Produsul lui Foth, *mal lei num siccum,* se prepară din culturi virulente, care au fost trecute pe cobai ; animalele mor după opt zile. Culturile rămîn 20 zile la termostat, după care volumul lor se reduce la a zecea parte la temperatura de 80°, se precipită în 30 [de] volume [de] alcool absolut, se usucă la vid prin clorură de calciu, se amestecă cu apă şi se precipită din nou. Trebuie cu această ocaziune, să amintesc din nou prioritatea şi superioritatea morvinei preparate de dr. A. Babeş, care încă cu doi ani înaintea lui Foth a fost preparată în acelaşi mod, cu deosebire însă că produsul nostru a fost mai

curat şi mai activ, căci Foth, făcînd precipitarea în alcool absolut, a precipitat şi diferite substanţe inactive.

De regulă, o doză de 0,25—0,30 ce maleină Roux-Nocard corespunde unei doze de 0,02—0,03 cc de morvina A. Babeş şi la 0,05—0,06 cc maleină Foth.

S-a tratat un mare număr de cai, în mod comparativ, cu morvina A. Babeş, cu maleină Roux-Nocard şi cu maleină uscată a lui Foth şi s-a găsit că mai cu deosebire doza indicată din produsul Roux-Nocard are aceeaşi acţiune locală şi generală ca şi produsul nostru, pe cînd doza maleinei Foth, arătată chiar de acest autor, provoacă o ascensiune termică mult mai mare, de cum o produce preparatul nostru. Vom cita mai la vale numeroasele noastre cercetări de control, însă putem spune de pe acum că doza indicată de Foth e prea mare, avînd în vedere ceea ce am putut constata cu ocaziunea experienţelor noastre ; şi s-a întîmplat de multe ori ca animalele care n-au fost atinse de morvă şi care n-au reacţionat la maleină Nocard, să prezinte totuşi o reacţiune, atunci cînd li s-a injectat maleină Foth.

Spre a putea obţine rezultate uniforme şi cu putinţă de a fi comparate între ele, se cere ca produsul în chestiune să fie încercat în primul rînd la animale morvoase afebrile, neîntrebuinţîndu-se doze prea mici, dar nici prea mari. Atunci cînd dozele sînt prea mici, temperatura [nu] se ridică aşa de mult, ca ascensiunea aceasta să poată fi folosită din punctul de vedere al diagnosticului ; se mai întâmplă ca reacţiunea locală şi generală să nu fie destul de manifestă, şi vom vedea că dozele mari sînt necesare pentru punerea diagnosticului.

La început, cînd lucram cu un produs foarte concentrat, obţineam cu 0,010 cc, ascensiune termică caracteristică de 2—3°, pe cînd reacţiunea locală era neînsemnată. Atunci cînd am injectat 0,02—0,08, am mai observat accelerarea pulsului şi a respiraţiunii, eontracţiunL musculare, tremurături şi adesea, la locul injecţiunii, un edem întins care * persista timp de mai multe zile. Morvina pe care o întrebuinţăm acuma e cu mult mai puţin toxică, aşa că cobaii şi caii, suportă o doză de 10—20 ori mai mare ; reacţiunea caracteristică locală şi generală o obţinem atunci cînd se injectează 0,02—0,03. Morvina noastră, care are o vechime de 1—2 ani, injectîndu-se în doze de 0,04, dă aceeaşi reacţiune tipică. Rezultate analoge am obţinut cu maleină Foth, în injecţiuni de cîte 0,05 ; reacţiunea a fost mult mai tare în cazurile în care am injectat 0,06—0,08, aşa cum a fost indicat de Foth. Injectând 1/4 de cc maleină Roux, s-a putut constata de obicei o reacţiune ceva mai tare decît aceea provocată de produsul nostru. Rezultă deci, din comparaţia noastră, că în termen mediu, 0,25 maleină Roux, corespunde unei doze de 0,03 morvina şi 0,05 maleină Foth.

Cercetările noastre ne-au arătat că nu există o distincţiune considerabilă între acţiunea acestor trei produse, aşa că divergenţa opiniunilor în ce priveşte acţiunea maleinei, nu este datorită faptului că fiecare maleină ar lucra în alt fel, aşa cum se credea adesea. în încercările noastre făcute în mod comparativ cu aceste trei produse, nu numai ascensiunea termică, dar şi toate celelalte manifestaţiuni secundare" au fost absolut la fel. De altfel există divergenţe asupra acţiunii maleinei, în ce priveşte diagnosticul morvei, chiar acolo unde s-a întrebuinţat un singur produs. Aşa spre exemplu, pe cînd Nocard recomandă maleină în mod călduros pentru diagnosticul morvei, Leblanc combate întrebuinţarea ei, iar alţi cercetători francezi păstrează în această chestiune o poziţiune de expectativă. în Germania Schtitz, Siedamgrodzky, Engelen, Malkmus, Olt etc, sînt contra însemnătăţii maleinei din punctul de vedere al diagnosticului, pe cînd Preusse, Johne, Kitt şi alţii, afirmă că poate aduce foloase reale în cunoaşterea boalei. Şi în Rusia, maleină a fost recomandată de Semmer şi Vladimirov, pe cînd medicii veterinari militari au opinat împotriva întrebuinţării ei.

Ţinînd seama de faptul că pe lingă cercetările minuţioase, există şi un mare număr de indicaţiuni absolut insuficiente care au contribuit oarecum să întunece judecata asupra maleinei, voi încerca să rezum în puţine cuvinte, dar în mod critic rezultatele obţinute de autorii de seamă care au făcut cercetările lor pe un număr mare de animale.

Dacă examinăm comunicările partizanilor maleinei, nu putem să nu accentuăm asupra lipsei spiritului critic în aceste lucrări. Atunci cînd metoda lor nu dă nici un rezultat, insuccesul acesta e pus pe socoteala maleinei, care ar fi de rea calitate, sau a stării în care se află animalele, fără ca judecata aceasta să fie bazată pe cercetări de control. Totdeauna caii omorîţi sînt declaraţi morvoşi şi orice nodul, fie cît de mic, fără urmă de inflamaţiune sau de virulenţă, care se găseşte în plămîni sau în ficat, este luat drept nodul morvos. Sau e vorba de un număr mic de cai, 2—3—10, a căror maleinizare nu poate contribui la elucidarea pozitivă a chestiunii.

Preusse, care a fost unul dintre cei dintîi care au preparat maleină, apără produsul acesta şi însemnătatea sa, afirmînd de altfel cu multă dreptate, că de multe ori focare găsite în plămînii cailor care au reacţionat în mod tipic, deşi calcaroase, sînt de natură morvoasă. Nu.se poate însă afirma că natura morvoasă a acestor noduli a fost

combătută numai din cauză că infecţiozitatea lor n-a fost constatată cu ajutorul metodelor noi de cercetare. Noi înşine am avut ocaziunea [de] a ne convinge şi anume în cazuri destul de numeroase, că însămînţările şi inoculările făcute din nodulii găsiţi în organele unor animale care au prezentat o reacţiune tipică în urma maleinizării au rămas negative ; în majoritatea cazurilor, nodulii aceştia nu conţin nici bacili, nici vreun virus viu.

Indicaţiunile lui Preusse asupra reacţiunii tipice, de asemenea nu concordă cu constatările făcute de mine. Preusse pretinde că ascensiunea rapidă a temperaturii cu un grad jumătate ar fi tipică, ceea ce ar fi greşit, deoarece această ascensiune termică se observă des la multe alte boale, aşa spre exemplu în buba mînzului, în emfizem, etc. La morvă trebuie să cerem o ridicare a temperaturii cu cel puţin 2° şi peste 40°, ascensiune care trebuie să dureze două zile. E drept că culminaţiunea repetată a traseului în una şi aceeaşi zi, dovedeşte existenţa unei reacţiuni ceva mai durabile, însă acest simptom nu este nici constant, nici nu e suficient pentru diagnosticul morvei, pe cînd persistenţa febrei, care după Preusse n-ar fi caracteristică, în urma experienţelor noastre s-a dovedit a fi de o valoare capitală pentru reacţiunea tipică. într-un mod tot aşa de nemotivat Preusse neglijează şi reacţiunea locală şi cea generală.

Nocard, care dispune de un mare număr de observaţiuni, e cel mai însemnat partizan al maleinei. în instrucţiunile franceze asupra maleinizării, datorită lui Nocard, se afirmă că în cazurile în care caii sînt atinşi de răpciugă, în urma injecţiunii ar apare întotdeauna în locul injecţiunii o tumefiere voluminoasă care ar persista mai multe zile, precum şi cordoane limfatice. Aceste simptome n-ar lipsi în nici un caz. Pe de altă parte, găsim că într-un alt loc se accentuează asupra faptului, că şi caii nemorvoşi prezintă la locul injecţiunii o tumefiere mică, puţină ascensiune termică şi sensibilitate — fenomene care ar trece repede. Din numeroasele noastre experienţe însă, reiese [că] şi la caii morvoşi tumefierea la locul injecţiunii este adesea neînsemnată şi de scurtă durată. Simptomele indicate de Nocard, precum se vede, nu sînt constante, mai cu seamă că cercetătorul acesta nu specifică cit de mare trebuie să fie reacţiunea locală, şi eît trebuie să dureze, pentru ca tumefierea aceasta să fie caracteristică pentru morvă.

Datele lui Nocard asupra ascensiunii termice care apare în urma injecţiunii cu maleină, sînt încă şi mai puţin lămurite. Acest autor distins se mulţumeşte cu afirmaţiunea, că o ascensiune termică de 1°,5 — atunci cînd persistă cel puţin două zile — e caracteristică pentru morvă. Constatările noastre, făcute la un număr de mai multe mii de cai, au arătat că în cea mai mare parte a cazurilor în care ascensiunea termică n-a fost mai mare de 39°, nu putea fi vorba de morvă. De pildă, atunci cînd calul prezintă o temperatură de 37°,3 — 37°,4 fără a se ridica după injecţiune la 39°, nu se poate afirma că e morvos. De asemenea, reiese din cercetările noastre, că şi ascensiunile termice pînă peste 39°, atunci cînd n-au ajuns la 40° şi nu sînt de 2°, nu slînt caracteristice pentru morvă. Ascensiunile termice, indicate de unii autori germani, care pun diagnosticul morvei atunci cînd temperatura s-a ridicat cu 1°, sînt încă şi mai puţin caracteristice. Deja faptul aceasta ne arată că pînă acum s-a procedat într-un mod prea puţin aprofundat.

Nocard mai afirmă, că oricît de tipică ar fi reacţiunea termică, atunci cînd lipseşte reacţiunea organică, ea e suficientă de a face ca animalul să fie privit suspect, adică poate să fie morvos şi fără să prezinte reacţiunea locală, ceea ce e în contrazicere cu afirmaţiunea sa anterioară, că reacţiunea locală trebuie să existe ori de cîte ori e vorba de morvă.

Nocard, ca să fie consecvent cu afirmaţiunea sa, că în cazurile de morvă există totdeauna o reacţiune locală însemnată, ar trebui să zică că morva este exclusă atunci cînd animalul prezintă reacţiunea termică tipică, atunci cînd aceasta nu este însoţită de reacţiunea locală. în această ordine de idei, Nocard ajunge la concluziunea, combătută de cei mai mulţi autori, că „un animal qui ne reagit pas â une injection de malleine n'est pas morveaux, quelle que soit l'apparence des symptomes observes"

Insuficienţa metodei lui Nocard se cunoaşte mai mult din ceea ce nu spune, decît din ceea ce spune, ceea ce concordă cu faptul că n-a căutat să se convingă de valoarea maleinei printr-un număr mare de cercetări de control. Aşa, spre exemplu, am văzut numeroase cazuri în care am putut înregistra următorul fenomen important: într-un interval de 1—2 sătpămîni, unul şi acelaşi cal a fost injectat de două ori, în mod succesiv, cu acelaşi fel de maleină ; după îhtîia injecţiune, animalul a reacţionat, iar după a doua, n-a reacţionat. Se vede că faptul acesta Nocard sau nu-l cunoaşte, sau nu-i dă nici o importanţă. Nocard afirmă că [acei] cai [care sînt] suspecţi de morvă urmează să fie injectaţi cu maleină ; atunci cînd nu reacţionează, ei nu mai pot fi bănuiţi că sînt atinşi de morvă ; caii care reacţionează vor fi ţinuţi

*) „Un animal «oare nu reacţionează la o injecţie cu malednă nu are morvă, indiferent de simptomele observate" (NJR.).

în observaţiune timp de 1—2 luni, după care interval se vor maleiniza din nou ; atunci cînd această a doua maleinizare nu este urmată de reacţiune, animalele pot fi privite ca sănătoase. Nocard a şi publicat o serie de cazuri, în care animalele care n-au reacţionat după a doua maleinizare, într-un interval de 1—2 luni, n-au reacţionat în urmă nici după a treia sau a patra maleinizare.

Cercetările noastre însă multiple, făcute chiar cu produsul lui Nocard, ne pun în poziţiune de a afirma, că cercetătorul acesta se înşeală. In primul rînd trebuie să observăm că atunci cînd se fac două injeeţiuni într-un interval de 8—14 zile, o dată cu reacţiune şi altă dată fără reacţiune, nu este admisibil de a crede, că tocmai în răstimpul acesta scurt de 8 zile animalul să fi dobîndit morva sau să se fi vindecat de această boală. In unele publicaţiuni, Nocard sfătuieşte ca a doua injecţiune să nu se facă prea curînd după prima maleinizare, deoarece crede domnia-sa, prima reacţiune ar putea să influenţeze pe cea de a doua. Această influenţare noi n-am putut s-o semnalăm în cazurile noastre, care reprezintă un număr de mai multe mii. In orice caz, rezultatele contradictorii ale acestor două inoculaţiuni nu pot fi datorite acestui fapt, deoarece prima injecţiune n-a putut influenţa animalul într-atît, încît să nu prezinte reacţiunea după a doua injecţiune, după ce a prezentat-o în urma inoculaţiunii dintîi, sau o dată într-un fel şi a doua oară într-alt fel. In cazurile noastre am văzut la mai multe sute de cai reacţiunea după întîia şi nu după a doua injecţiune şi vice-versa la alţi cai, în acelaşi număr.

Apoi mai dispunem de un material numeros, din care rezultă că mulţi cai, care au încetat de a mai reacţiona, reacţionează din nou în mod tipic, cînd maleină li se injectează din nou [după o perioadă de timp]. Faptul acesta ar putea fi tălmăcit în multe cazuri ca o infecţiune nouă, pe cînd în alte cazuri, atunci cînd fenomenul acesta se repetă de mal multe ori, sîntem nevoiţi să admitem, că încetarea reacţiunii nu înseamnă totodată şi încetarea morvei. In realitate s-a întîmplat de mai multe ori că acei cai, care n-au mai reacţionat, au murit după un scurt timp, de morvă. Din această pricină şi bazaţi pe cercetările noastre, noi nu putem aproba procedeul şi concluziile lui Nocard. Este deci absolută nevoie ca să se găsească alte criterii pentru judecarea reacţiunii şi un alt mod de întrebuinţare al maleinei.

Greşeala capitală, atît a lui Nocard, a lui Preusse cît şi a lui Johne, e credinţa lor că reacţiunea maleinei ar indica tot-

deauna că organismul conţine bacili vii de morvă, ceea ce pînă azi nu e de fel dovedit. *Dimpotrivă, nici bacteriologii cei mai distinşi, care ar fi avut toi interesul de a dobindi rezultate pozitive, n-au găsit bacili vii, prin nici un procedeu, in cea mai mare parte a cailor care au fost omorîţi după ce au prezentat reacţiunea tipică.* Faptul acesta, de mare importanţă, nu poate fi ignorat sau combătut printr-o afirmaţiune absolut nemotivată, cum că în organismul acestor cai tot se vor fi aflat undeva ascunşi barilii vii ai morvei.

în ce priveşte valoarea maleinei, Schindelka crede că diferiţi noduli pulmonari sînt datoriţi morvei. Reacţiunea tipică a observat-o însă cîteodată şi la alte boale, mai cu seamă la emfizem.

Instrucţiunile în vigoare în armata rusească fixează o ascensiune termică de 2°, care trebuie să se menţină cel puţin timp de 36 ore. Atunci cînd nu există simptome suspecte, se face a doua injecţiune, după un interval de 14 zile ; cînd rezultatul e pozitiv, animalele se omoară. Din textul acestor instrucţiuni reiese, că reacţiunea locală şi generală n-ar putea reclama o însemnătate mai mare. Vom vedea mai la vale, că instrucţiunile acestea se cam apropie de vederile noastre, deşi ni se par de asemenea prea schematice şi greu de executat, precum va reieşi din expunerile noastre ulterioare.

Foth, care a preparat şi dînsul un produs uscat, pe cît se vede fără a cunoaşte pe al nostru, l-a întrebuinţat în doza de 0,06—0,1. Dînsul se poate număra printre partizanii convinşi ai maleinei. D-sa afirmă că:

1) Orice cal morvos reacţionează (ceea ce nu e exact).

2) Caii care nu suferă de morvă nu reacţionează.

3) O ascensiune termică de peste 2° e o dovadă sigură de morvă (şi aici avem de observat că Foth greşeşte ; maleină sa, în probele întrebuinţate de noi, desfăşoară o acţiune mai puternică decît morvina noastră sau maleină Roux-Nocard, atunci cînd se întrebuinţează doza indicată mai sus. De aci rezultă că o ascensiune termică de peste 2°, obţinută cu maleină Foth, corespunde unei ascensiuni termice de -mai puţin de 2° obţinută de produsul nostru — o temperatură care, după experienţele noastre, nu ajunge pentru a se putea pune diagnosticul morvei).

4) Reacţiunea locală nu e sigură, ceea ce concordă cu vederile noastre.

5) Ascensiunile tipice nu se pot privi ca semne de morvă (această afirmare e în contrazicere cu numeroasele noastre experienţe controlate, deoarece, mai cu seamă la caii cu morvă manifestă, se observă

adesea reacţiunea tipica, care alternează cu cea atipică. Trebuie însă să recunoaştem că reacţiunea atipică se observă cîteodată şi la alte boale, mai cu seamă la buba mînzului).

6) F o t h crede că aceste reacţiuni atipice, numai atunci pot avea valoare, cînd avem [de]-a face cu cai morvoşi sau suspecţi de morvă (acest punct de vedere poate fi util din punctul de vedere practic, însă nu e admisibil din punctul de vedere ştiinţific).

7) Atunci cînd se administrează doze mai mici de maleină şi ascensiunea termică e mai mică, ne mai fiind aşa de caracteristică, ceea ce şi noi putem confirma, deoarece reacţiunile cele mai caracteristice se obţin cu un produs care la caii morvoşi, provoacă o ascensiune termică cu mai mult decît 2° peste temperatura iniţială, însă fără a cauza o temperatură excesivă, pe cînd produsul prea concentrat, administrat an doze doi 0,02—0,1, poate pricinui şi la caii care nu suferă de morvă o ridicare a temperaturii, care ar putea fi confundată cu morva.

8) F o th nu ţine seama nici de manifestaţiunile locale, nici de cele generale, cînd e vorba să judece reacţiunea (ceea ce nu putem admite, căci oricît de inexacte ar fi după experienţele noastre caracteristicele lui N o c a r d şi oricît de exagerată ar fi în ochii lui N o c a r d însemnătatea acestor manifestaţiuni, totuşi nu putem fi de acord ca ele să fie trecute cu vederea, deoarece la caii morvoşi se observă de regulă o reacţiune locală şi generală foarte considerabilă — faipt dovedit în foarte multe cazuri pe care am avut ocaziunea să le observăm).

Precum vedem, procedeul recomandat de F o t h nu este nimerit, deoarece decretează omorîrea tuturor cailor care ar reacţiona cu o ascensiune termică de peste 2°, ceea ce nu e de fel necesar. Pentru armata noastră, procedeul acesta ar însemna o pierdere de peste un milion de lei. De altfel credem că şi F o t h a renunţat mai tîrziu la acest procedeu legat de pagube colosale.

Faţă de aceste rezultate pozitive, se publică mereu nişte rezultate negative. E suficient de a examina lucrurile de aproape şi a repeta injecţiunile, spre a ne convinge că, *cu cit se controlează mai mult reacţiunile, cu atit mai grea devine interpretarea rezultatului.* Aşa de pildă, reiese din cercetările noastre şi din acele ale lui T o m m u l i, H a p pi ch etc, că atunci cînd se repetă injecţiunile, caii [cîte] odată reacţionează şi alte ori nu reacţionează, sau nu reacţionează în mod tipic. Se vede că autorii aceştia n-au procedat aşa cum au procedat mulţi partizani ai maleinei, care au examinat în mod foarte minuţios animalele omorîte în urma reacţiunii şi atunci cînd au găsit în pulmoni

unii noduli albicioşi, seleroşi sau calcaroşi, nevirulenţi, d
bob de linte, au declarat că animalul a fost atins de mo
comunicarea acestor din urmă autori, raportorul zice
acestea sînt silite şi insuficiente, deoarece răpciugă se
Insă această explicare nu poate fi întrebuinţată atunc
interval de opt zile calul a reacţionat o dată şi a dou
vice-versa.

Din momentul în care autorii se depărtează de schem
sau a celorlalţi, concluziunile lor sînt negative şi lipsite
control. Sistemul Iui N o c a r d este cel următor: Pri
caii reacţionează sau nu reacţionează; aceia care rea
fără a prezenta simptome clinice, rămîn două luni în
după care interval se injectează din nou. Şi după a
injecţiune, unii reacţionează, alţii nu. Acei care rea
rămîn două luni în observaţiune ; acei care n-au mai
consideră ca vindecaţi. în modul acesta, orice control e
suficient ca un astfel de animal, cu sau fără reacţiune,
din nou după opt zile, pentru ca sistemul întreg să se
calul, care nu reacţionase la a doua injecţiune, va react
şi vice-versa.

N o c a r d însă a omorît animalele care au reacţionat
sau în ficatul lor a găsit întotdeauna cea puţin cîţiva
— ergo — animalele au fost morvoase. Numai că N
neglija faptul că, în cea mai mare parte a cazurilor nod
fost cu totul indolori şi neinfecţioşi ; de asemenea nu se
un alt fapt, anume că animalele din acelaşi grup, care n
au prezentat de asemenea astfel de noduli ; constatare
vrea să o înlăture, afirmînd că animalele au fost vinde
conţineau bacili ; în cazurile acestea N o c a r d crede
fost căutaţi îndeajuns. în modul acesta, se înţelege c
partizanii săi nu se înşeală niciodată.

S c h i i t z se pronunţă în contra valorii inoculăril
afinnînd că reacţiunea se manifestă adesea şi la caii care
de morvă, pe cînd caii morvoşi se întîmplă să nu reacţ
are se găsesc în pulmonii şi în ficatul animalelor care
după S c h i i t z, nu sînt datoriţi morvei, ci în cea mai
cazurilor, iritaţiunii paraziţilor, a viermilor sau a ouălor
•9 O l t presupun, că atunci cînd aceşti noduli ar fi d
oasă, neapărat ar trebui ca şi mucoasa aparatului res

zinte alterațiuni morvoase. In cercetările noastre, e drept că nodulii aceştia au fost constatați că nu sînt infecțioşi.

Opiniunea lui Schîitz e desigur şi mai puțin fondată decît aceea a lui Nocard. De obicei nodulii în chestiune n-au fost examinați din punctul de vedere al virulenței lor; ei conțin adeseori paraziți animali, de multe ori însă nu. In general există numai cercetări histologice, care nu sînt în stare a ne lămuri în mod complet asupra adevăratei însemnătăți a acestor noduli, atît de importanți pentru prețuirea maleinei. Dacă nodulii aceştia în realitate ar fi de ordinar de natură morvoasă, combaterea morvei s-ar alcătui cu totul altfel decît în cazul în care nodulii, de regulă, n-ar indica existența morvei. Mai cu deosebire interesant e de a constata, dacă nodulii aceştia îşi au originea în circulațiune sau sînt datoriți unei alterațiuni brorihiale ; în cazul din urmă ar trebui să admitem că ei corespund unei infecțiuni a căilor respiratoare, pe cînd atunci cînd s-ar propaga prin circulațiune, ar avea numai caracterul unor metastaze. Rămîne deci de discutat, dacă nodulii, care după Nocard ar fi simptomul morvei, pot fi considerați pe drept ca afecțiuni morvoase primitive, aşa cum o fac Nocard, Preusse şi Jobne.

Analog cu ceea ce se constată la alte boale infecțioase, ar trebui să admitem că primele manifestațiuni ale morvei urmează să se arate la locul de invaziune sau prin manifestările generale, pe cînd localizarea ulterioară, într-un organ îndepărtat, nu poate avea decît un caracter secundar, întocmai precum abcesele rnetastatice care se observă ân pulmoni în urma unei infecțiuni chirurgicale, nu sînt manifestațiuni primitive, ci secundare. Se vede de aci că avem [de] a face cu o conifuziune, deoarece Johne aminteşte şi de focare peribronhice şi bronhice, care s-ar ivi în urma pătrunderii bacililor prin căile respiratoare, pe cînd încercările lui Nocard se referă la noduli care s-ar manifesta în urma invaziunii bacililor pe cale intestinală.

In ce priveşte experiențele noastre proprii, putem să ne bazăm pe un material foarte bogat, observat împreună cu d-nii medici veterinari prof. Locusteanu, Popescu, prof. Persu, Furtună, prof. Gavrilescu, prof. P. Riegler şi cu chimistul dr. A. Babeş, care au format comisiunea instituită de guvern pentru studiul valorii şi întrebuințării maleinei. Comisiunea aceasta a dirijat maleinizarea unui număr aproximativ de 7000 cai, studiind rezultatele acestor operațiuni în modul cel mai minuțios. în primul rînd s-a stabilit ce poate oferi mal&ina din punctul de vedere al diagnosticului morvei. într-un studiu apărut în luna august 1894, în „Semaine Medicale" de la Paris, am publicat rezultatele cercetărilor noastre, din care a reieşit, că morva e foarte răspîndită în România şi că, în afară de cazurile cu morvă manifestă, există numeroase cazuri de morvă latentă, ascunsă ; în grajdurile în care s-a ivit morva, 30—50% din numărul total al cailor suferă de morvă latentă. Membrii comisiunii au mai comunicat la Congresul internațional de medicină veterinară din Berna, în anul 1895, rezultatele obținute, însă concluziunile de atunci au trebuit să fie întrucîtva modificate, în urma cercetărilor ulterioare. însă înainte de a studia diferitele forme de morvă, dorim să amintim numeroasele încercări, care ne-au permis a stabili în mod precis reacțiunea caracteristică în urma maleinizării.

II. REACȚIUNEA DATORITĂ MALEINEI

Identitatea diferitelor produse fiind recunoscută, am putut stabili că acei cai, care prezintă simptome clinice de morvă, avînd însă o bună stare somatică şi nici o ascensiune termică, reacționează în modul următor, atunci cînd li se face o injecțiune cu maleină ; acolo unde s-a făcut injecțiunea, apare de regulă, după un interval de cîteva ore, o tumefiere edematoasă, dureroasă, care pînă a doua zi ia proporții mai mari, persistînd timp de cîteva zile. Totodată se observă, după vreo şase ore de la injecțiune, o ascensiune termică rapidă, de cel puțin 2° şi minimum pînă la 40° C. Temperatura se menține cîteva ore la această înălțime, coboară după 24 de ore şi se ridică din nou peste temperatura normală în ziua următoare.

împreună cu această reacțiune termică, precum am spus mai sus, se dezvoltă de obicei în locul injecțiunii o tumefiere edematoasă de mărimea palmei sau şi mai mare, care poate persista două zile şi rctai mult. Reacțiunea aceasta locală, dacă e mai mare decît palma şi durează mai mult decît două zile, o vom semnala printr-un cerc cu punct Co) reacțiunea mijlocie cu un simplu cerc (o) şi cea necaracteristică — mai ,mică decît palma şi cu o durată mai scurtă de două zile — cu un simplu punct (.).

în timpul acestor manifestațiuni, calul este indispus, n-are poftă de mîneare şi prezintă adesea contracțiuni musculare. După ce au trecut vreo 48 de ore de la inoculațiune, calul revine la starea normală. Aceste manifestațiuni le-am desemnat ca *reacțiune tipică* (>(<). Trebuie însă să amintesc, că nu arareori, caii care prezintă semnele unei morve

pronunţate nu arată această reacţiune tipică, ci pot arăta alte forme de reacţiuni. în astfel de cazuri, faptul acesta nu este de nici o importanţă practică, deoarece avem [de] a face cu morva uşor de cunoscut în urma simptomelor clinice caracteristice. Adesea reacţiunea tipică apare de-abia după a doua injecţiune cu maleină. însă pe cînd injecţiunea cu tubereulmă influenţează organismul faţă de o a doua injecţiune, injecţiunile cu maleină nu au această calitate ; caii răpciugoşi, care au prezentat o reacţiune tipică după prima injecţiune, pot prezenta, în cea mai mare parte a cazurilor, aceeaşi reacţiune tipică după o a doua injecţiune, care se face după vreo 8—14 zile. E adevărat că se întîmplă, nu tocmai rar, ca un cal morvos să reacţioneze după prima injecţiune şi nu după a doua injecţiune sau vice-versa. Din această cauză au fost siliţi a afirma că reacţiunea e caracteristică numai atunci cînd ea a fost observată, în mod tipic, după două injecţiuni făcute într-un interval de 8—20 zile.

Interpretarea reacţiunii mai prezintă şi o altă dificultate însemnată şi anume, din cauză ca mulţi cai morvoşi nu prezintă nici un fel de reacţiune în urma maleinizării ; lucrul acesta se observă mai cu seamă la caii cu temperatura febrilă *) şi la aceia care se află într-un stadiu înaintat de caşexie. Faptul acesta, deşi nu prezintă mare importanţă practică, deoarece se referă la animale a căror morvă se poate diagnostica şi fără ajutorul maleinei, totuşi urmează a fi cercetat din punctul de vedere teoretic.

Am putea constata că mulţi cai morvoşi reacţionează în mod atipic *său că reacţiunea tipică alternează cu una atipică.* Trebuie sa facem o deosebire între *reacţiunea tipică sau tipică mare* şi aşa zisa *reacţiune tipică mică*; această din urmă reacţiune e considerată de mulţi autori străini ca o dovadă de existenţă a morvei, pe cînd noi am putut să o constatăm şi la caii sănătoşi. Ea se deosebeşte de reacţiunea tipică, prin aceea că ascensiunea termică e mai mică decît 2° peste temperatura iniţială şi nu ajunge la 40° ; totodată şi reacţiunea locală şl manifestaţiunile generale sînt mai puţin pronunţate (+). Sub denumirea de *reacţiune atipică* sau atipică mare (?), înţelegem o ascensiune termică de felul celei observate la morva tipică, mai mult de 2° şi peste 40°, însă fără a se menţine la această înălţime ; după cîteva ore, temperatura scade, fără a se ridica din nou. Reacţiunea aceasta se observă adesea la animale morvoase, însă de multe ori la animale care nu suferă de răpciugă, ci de alte boale, ş.a.[2]) de buba mînzului, de emfizem, de pneumonie, etc. *Reacţiunea atipică mică* însemnează o reacţiune cu un traseu asemănător, dar în care temperatura nu se ridică la 40° ((?)). Atît într-un caz cît şi în celălalt, reacţiunea locală poate fi însemnată, de o durată mai lungă, sau uşoară şi trecătoare. De multe ori se observă la animalele morvoase o hipotermie considerabilă, care apare cîteva ore după injecţiune ; în urmă, temperatura se ridică numai puţin peste limita normală. Mai des se observă acea reacţiune la care temperatura se ridică, ca şi la reacţiunea tipică, dar fără a se reîntoarce în aceeaşi zi la limita normală — sau aproape de această limită — spre a se ridica din nou în ziua următoare, şi se menţine la maximum, putînd să se ridice a doua zi peste temperatura maximală din prima zi ; reacţiunea aceasta e destul de caracteristică pentru morvă şi poartă denumirea de *tip persistent* sau chiar *ascendent.*

[1]) Stare febrilă (N.R.).
[2]) Spre exemjpl'u (N.R.).

A. ATITUDINEA ANIMALELOR CU MORVA MANIFESTĂ FAŢĂ DE MALEINĂ

a) Animalele morvoase cu o singură injecţiune sau cu puţine injecţiuni

Din 31 cai morvoşi, 12 au avut temperatura normală; din aceştia din urmă, 5 au prezentat reacţiunea tipică, 3 reacţiunea atipică, 2 cai ii-au reacţionat de fel, avînd o uşoară hipotermie în urma injecţiunii *şi* 2 au reacţionat [cînd] în mod tipic, cînd în mod atipic, în urma injecţiunilor repetate. La alţi 2 cai morvoşi, care au fost maleinizaţi mai mulţi ani de-a rîndul, reacţiunea, la început tipică, a devenit după cîteva luni atipică ; s-a putut constata în aceste cazuri că reacţiunea se micşora la fiecare inoculare, tipul trecea în atipie mare "Şi apoi în atipie mică, pînă ce la urma urmelor injecţiunea cu maleină n-a mai fost urmată de nici un fel de reacţiune. Numai că absenţa reacţiunii n-a persistat în amîndouă cazurile, deoarece unul din aceşti cai reacţiona din nou după un timp oarecare.

De obicei, caii morvoşi cu temperatura febrilă pronunţată nu prezintă reacţiunea tipică ; însă cea mai mare parte a cailor morvoşi au temperatura subfebrilă şi de regulă sînt sensibili faţă de injecţiunile cu maleină, aşa încît caii cu o temperatură iniţială între 38,2—38°,8 prezintă după injecţiune o ascensiune termică peste 40°, împreună cu celelalte caractere ale reacţiunii tipice.

Nu vom vorbi în acest loc de acei cai la care morva se arată cursul maleinizării şi care prezintă împrejurări cu totul deosebite.

Din 66 cai morvoşi cu temperatura subfebrilă, 41 au prezentat, în termen mediu, o temperatură de peste 38°,2, de regulă însă nu peste 38°,5 ; 25 au prezentat reacţiunea tipică, 5 tipul mic şi 11 nici un fel de reacţiune. Caii morvoşi afebrili au prezentat de 9 ori reacţiunea tipică, de 3 ori tipul mic şi de 7 ori nici o reacţiune. In cazurile acestea se găsea de obicei şi o tumefacţiune locală considerabilă, care întrecea mărimea palmei ; numai de trei ori tumefacţiunea a fost mai mică şi a trecut mai repede.

b) Cazuri de morvă fără reacţiunea maleinei

Se înţelege că [acele] cazuri de morvă în care inocularea maleinei nu provoacă nici febră, nici un [alt] fel de reacţiune, sînt de cel mai mare interes. în unul din aceste cazuri, primele două maleinizări n-au dat nici o reacţiune, a treia maleinizare n-a provocat febră, însă o [reacţiunea de] tip mic, a patra, a cineea şi a şasea, n-au dat nici febră, nici reacţiune. La necropsie s-au găsit ulceraţiuni pe septul nazal, tumefacţiunea ganglionilor cu hemoragii, noduli ramoliţi, miliari şi mai mari, în pulmoni. însămînţările au fost pozitive. în cazul acesta se injectase o doză mai mică de maleină, de cum se injectează de obicei, 0,02 în loc de 0,03.

în cazul al doilea se injectase aceeaşi doză mică ; trebuie să recunoaştem că înaintea injecţiunii nu se semnalase existenţa unei febre continue, dar s-a constatat că de multe ori animalul prezentase oscilaţiuni febrile trecătoare. Intr-un alt caz s-au făcut două injecţiuni ; după prima injecţiune, reacţiunea a fost atipică, după a doua nici o reacţiune ci numai o uşoară tumefacţiune locală. Calul slăbise mult şi nu mai vroia să mănînce. La necropsie se constată ulceraţiuni caracteristice pe mucoasa nazală, tumefacţiunea ganglionilor, noduli cazeificaţi în pulmoni şi focare pneumonice. Calul al patrulea, marantic, fără febră, nu prezintă nici o reacţiune termică şi nici o tumefacţiune locală. La necropsie se găsesc următoarele : ulceraţiuni pe mucoasa nazală, tumefacţiunea hemoragică a ganglionilor şi foarte mulţi noduli miliari în pulmoni. Un al cincilea cal, marantic, cu temperatura subfebrilă, rămîne fără reacţiune termică. La necropsie se constată ulceraţiuni nazale, numeroşi noduli cazeificaţi în pulmoni, hepatizaţiune şi infarct hemoragie în pulmoni, precum şi tumefierea ganglionilor. în cazul al şaselea avem [de]-a face cu un cal slăbit, apiretic. A fost maleinizat de 8 ori cu morvina şi maleină Roux într-un interval de 4 luni şi' niciodată n-a prezentat vreo reacţiune. A fost luat drept morvos şi

împuşcat. La necropsie se constată numeroase ulcera
roşi noduli la septul nazal, precum şi la choane. In
s-au găsit numeroşi noduli miliari cazeificaţi sau su
ţiunea ganglionilor şi noduli miliari în ficat. In cazul a
a fost slab, apiretic şi a fost maleinizat de trei ori la
lună şi jumătate. Prima injecţiune n-a dat nici o reacţ
tip mic, a treia a rămas fără nici o reacţiune general
necropsie se constată numeroase ulceraţiuni morvoa
nazală şi numeroşi noduli morvoşi mici în pulmoni.

Fără a intra în amănunte asupra diferitelor dis
urmat, relativ la însemnătatea reacţiunii, vroim ca
stabilim faptul că animalele morvoase reacţionează î
ţiunii cu maleină, să încercăm a explica, de ce în vre
rile noastre, animalele n-au prezentat reacţiunea aş
acest scop s-au întreprins încercări la Şcoala superioa
veterinară de către dl. prof. Paul Riegler, şeful s
logice din institutul nostru.

Se putea crede de la început, că lipsa reacţiunii
se datoreşte poate unei asociaţiuni bacteriene, care ar
ei ; încercările întreprinse au dat însă un rezultat n
stabili că diferite produse bacteriene, aşa de pildă
să provoace cîteodată la animalele morvoase o reacţiu
asemăna cu reacţiunea maleinei. Insă şi alte diferite
riene, precum şi b. piocianic sau diferite amestecuri
voacă la animalele morvoase o reacţiune generală sau l
din cazurile noastre am putut constata, că morva s-a
injecţiunii unor cantităţi mai mari din aceste substan
l-a cunoscut şi Boulay, care obţine revelaţiunea
prin injecţiunea unui lichid putrid.

S-au injectat unor cai care au prezentat reacţiune
omorîte sau chiar vii, mai vechi, de piocianic (cam
cîteva ore au fost din nou maleinizaţi ; reacţiunea
al doilea caz, calul, care de 5 ori prezentase reacţi
un amestec de cultură de piocianic — sterilizată la
obişnuită de maleină ; reacţiunea a fost tipică, asoc
local considerabil. în cazul al treilea s-a repetat ex
dentă şi rezultatul a fost analog. Experienţa a patra, c
a dat acelaşi rezultat, ca şi experienţele cu un amestec
moarte de piocianic, stafilococ şi coli comun. în a op
"ijectat unui cal, care prezentase de cîteva ori reacţiu

dintr-o cultură de piocianic; a doua zi temperatura s-a urcat peste 40° şi s-a menţinut trei zile de-a rîndul peste 39° — o atitudine care nu corespunde reacţiunii maleinei. După ce temperatura se scoborîse, animalul a fost din nou maleinizat. Reacţiunea a fost tipică. Caii morvoşi continuă a reacţiona şi atunci cînd coci piogeni pătrund într-o plagă produsă în mod artificial, dînd naştere unei stări septice cronice. Din aceste încercări reiese deci, că stări infecţioase anterioare sau asociaţiuni microbiene nu influenţează reacţiunea maleinei.

O altă serie de încercări se raportă la întrebarea, dacă nu cumva în corpul unor anumite animale morvoase s-ar forma anticorpuri, care împiedică ivirea reacţiunii. Am tratat cai şi vite cu doze creseînde, de maleină şi mai tîrziu cu culturi de morvă, încereînd în toate chipurile a obţine un ser eficace antimorvos. încercările făcute au arătat că serul acesta posedă o oarecare valoare terapeutică la animalele mai mici, precum reiese din studiile noastre publicate în ,,Analele Institutului de Patologie şi de Bacteriologie", în special în *Cercetările asupra acţiunii bacililor morţi ai morvei şi încercări de seroterapie a morvei,* publicate împreună cu d-nii medici veterinari prof. P. Riegler şi C. Podaşcă (voi. IV, Buc. 1897, p. 202). Trebuie însă să amintim că încercările noastre, întreprinse cu scopul de a atenua prin acest ser efectele maleinei, au dat un rezultat negativ. Părţi egale de ser şi maleină, amestecate în eprubetă şi lăsate să stea astfel un timp mai scurt sau mai îndelungat, au dat la animalele morvoase aceeaşi reacţiune pe care o dă maleină singură. Un număr de 21 cai, care au' reacţionat în urma inoculaţiunii cu maleină, din care 2 cu simptome clinice de morvă, au fost trataţi a doua oară cu aceeaşi doză, însă de astădată amestecată cu ser; toate animalele au prezentat reacţiunea tipică, ca şi după prima injecţiune. într-o teză susţinută la Iuliev (Dorpat) în 1899, OscoIov afirmă că a obţinut rezultate analoge.

Nu rămînea decît să bănuim că lipsa reacţiunii ar fi datorită poate stării de slăbiciune în care se aflau caii morvoşi inoculaţi cu maleină şi d-nii medici veterinari prof. P. Riegler şi Ioan N. lonescu au întreprins o serie de încercări menite a lămuri această chestiune. 5 cai [care] au prezentat o reacţiune tipică, au fost ţinuţi nemîncaţi 3 zile, după care interval au fost maleinizaţi din nou. Rezultatul încercării a fost următorul : la prima injecţiune, temperatura iniţială a fost de 37°,8 şi se ridică în urma maleinizării în mod tipic la 40° ; caii au fost ţinuţi nemîncaţi timp de 3 zile, temperatura iniţială a fost de 37°,1, iar după injecţiune nu se constată nici o ridicare a temperaturii ci numai un edem difuz dureros în locul injecţiunii.

încercarea a doua : temperatura iniţială 37°,8, după maleinizare 40°. După un post de trei zile, în care timp s-a permis numai consumarea apei, temperatura iniţială a fost de 37°,4. Nici o ridicare a temperaturii, numai o reacţiune locală mare şi dureroasă. Calul a prezentat de patru ori în mod succesiv o reacţiune tipică cu o temperatură de peste 40°. După un post de trei zile temperatura iniţială a fost de 37°,6, iar în urma injecţiunii, temperatura s-a ridicat la 38°,6, însă, fără a prezenta o reacţiune generală sau vreo reacţiune locală mai considerabilă. După aceea, calul este din nou bine hrănit şi apoi maleinizat; injecţiunea face ca temperatura să se ridice de la 37°,4 la 39°,4 prezentînd forma unei mici reacţiuni tipice normale.

încercarea a treia : temperatura iniţială a fost de 37°,7, după injecţiune 39°,6, cu o mică reacţiune tipică. După un post de trei zile, temperatura iniţială e de 37°,4, a doua zi 38° ; maleinizarea a fost urmată de o mare reacţiune locală, însă nu de una termică.

Această serie de încercări a arătat deci în mod lămurit ce important e rolul postului în producerea reacţiunii termice, pe cînd reacţiunea locală pare a fi mai puţin legată de gradul de hrănire al animalelor. Este adevărat că atunci cînd starea somatică e mai bună, reacţiunea termică e mai caracteristică decît cea locală. Experienţele întreprinse în mai multe rînduri ne-au arătat că reacţiunea locală se poate obţine şi prin alte injecţiuni nespecifice, precum şi producînd [o] infecţiune, prin manipulaţiuni făcute cu puţină îngrijire la animale care nu sînt afectate de morvă ; pe de altă parte s-a constatat că această reacţiune locală poate cîteodată să lipsească la animalele despre care avem siguranţa că sînt atinse de morvă.

Precum vedem, reiese din aceste cercetări că, deşi caii morvoşi arată adesea o temperatură subfebrilă, totuşi în mai mult de jumătate a cazurilor, maleină produce o reacţiune tipică. Acelaşi lucru se observă Şi la animalele care nu suferă de morvă manifestă. E drept că adesea se observă şi reacţiuni mici necaracteristice. Acolo însă, unde la animalele morvoase nefebrile nu se observă nici o reacţiune, e sigur că aceasta se datoreşte în parte unei greşeli făcute la experimentaţiune, iar în parte se explică prin starea rea de nutriţiune, în care se află animalele acestea. în cazurile acestea şi reacţiunea locală a fost mai puţin caracteristică; cîteodată, mai cu seamă în cazurile din urmă, a lipsit cu totul, -atît atunci cînd am injectat morvina noastră, cît şi atunci cînd am lucrat ^ P^dusul Roux-Nocard.

c) Cazurile în care morva s-a manifestat după 1—2 injecţiuni

Un al doilea grup de 23 cai urmează de asemenea a fi însumat aici, deşi simptomele morvei (scurgerea nazală, ulceraţiunile şi tumefacţiunea ganglionilor) se iviseră în mod lămurit abia după o injecţiune cu maleină. In aceste cazuri s-a găsit de 13 ori o uşoară ridicare a temperaturii înaintea injecţiunii (38,1—38°,5) ; numai două din aceste cazuri au fost fără reacţiune, pe cînd celelalte au prezentat (reacţiunea tipică caracteristică. Ceilalţi cai, afebrili, au arătat de 9 ori reacţiunea tipică mare şi o dată reacţiunea atipică. Nu încape îndoială că animalele acestea au fost morvoase deja înainte de a ,se ivi reacţiunea ; ele au avut mai cu seamă alteraţiuni morvoase ale mucoasei nazale, aşa încît inocularea se vede că a contribuit ca boala să devie mai acută, mai manifestă, întocmai cum o face tuberculina care irită alteraţiunile tuberculoase. In cazurile acestea a existat reacţiunea locală, dar de 4 ori a fost neînsemnată şi trecătoare, ca şi la animalele nemorvoase.

Mai puţin lămurite sînt reacţiunile observate la caii, care într-un interval de 2—3 săptămîni au fost maleinizaţi de două ori şi la care, mai tîrziu, de obicei după o săptămînă, morva a putut fi constatată pe cale clinică.

In ce priveşte caii la care morva s-a manifestat după a doua injecţiune, după care au fost împuşcaţi, vom aminti că din 17 cai, 6 n-au prezentat febră înaintea injecţiunii, însă o reacţiune tipică după injecţiune : la 2 s-a notat febră înaintea injecţiunii şi apoi de două ori reacţiunea tipică ; la 4 n-a existat febră şi [nici] o reacţiune tipică după prima injecţiune, pe cînd înaintea injecţiunii a doua s-a notat febră şi o reacţiune tipică după injecţiune ; 1 cal n-a avut febră înaintea primei injecţiuni, care a fost urmată de o reacţiune tipică, însă a doua injecţiune a fost precedată de febră şi urmată de o reacţiune tipică ; la 2 cai, la care s-a întrebuinţat în mod alternativ morvina noastră şi produsul lui Roux, ambele reacţiuni n-au fost tipice.

In cazurile în care s-au făcut cîte 2 injecţiuni şi în care morva a apărut după un interval de 1 lună pînă la 1 an, această manifestaţiune tardivă cred că trebuie interpretată din alt punct de vedere, deoarece se poate să fie o infecţiune ulterioară. E drept că şi între aceste cazuri se găsesc unele cu o reacţiune considerabilă, termică, şi locală.

Din acest grup de cercetări reiese însă, că nici o singură dată morva nu s-a manifestat la caii care în urma maleinizării n-au prezentat reacţiune sau febră. In cazurile acestea am avut totdeauna o tumefacţiune mai mult sau mai puţin considerabilă şi o reacţiune locală care a persistat mai multe zile.

Înainte de a trece la descrierea experienţelor întreprinse la caii morvoşi sau la acei cai care au prezentat morvă după ce li s-a făcut mai multe injecţiuni de maleină, voim să repetăm explicarea abreviaţiunilor pe care le vom întrebuinţa, avînd în vedere numărul cel mare de încercătri :

x' febră înaintea injecţiunii
A temperatura subfebrilă (38,2—39°,8) înaintea injecţiunii
4, hipotermie
* reacţiunea tipică (mare)
+ reacţiunea tipică mică
? reacţiunea atipică (mare)
(?) reacţiunea atipică mică
0 absenţa reacţiunii
. absenţa reacţiunii locale
o reacţiunea locală medie
O „ mare
(aşezate dedesubtul semnelor reacţiunii.)
R maleină Roux
F „ Foth.

d) Caii trataţi mai mult timp cu maleină

Vom descrie întîi o serie de cai morvoşi, care au fost trataţi mai mult timp cu maleină. La aceşti cai, febra şi reacţiunea care se iviseră la început au diminuat din ce în ce mai mult; totodată s-au şters întrucîtva şi simptomele clinice, care cîteodată dispăruseră cu totul.

Un cal atins de morvă, febril, a căpătat într-un interval de 5 luni următorul tratament : A * ? A + ?+,+ ? A -) f j A + ? A + . La început exista adesea o reacţiune locală considerabilă, ceea ce nu se mai observă în urmă ; calul s-a vindecat pe deplin. După o lună, calul acesta dobîndise tetanosul în urma unei căderi care-1 rănise ; la necropsie nu s-au găsit nicăieri noduli morvoşi, exceptînd unele îngroŞări cicatriciale pe mucoasa nazală şi în plămîni, care însă n-au fost virulente pentru cobai.

Un al doilea cal morvos, cu ulcere farcinoase, a căpătat şapte ntaleinizări într-un interval de o lună : AO, A^, A ° ? A ° ? A + , A + > + . ^" pă patru zile de la ultima injecţiune, calul a fost găsit mort.

Se vede deci că, pe cînd în cazul întîi, cu toate că exista o reacţiune generală, calul încetase cu încetul să mai reacţioneze, scobo-rîndu-se şi temperatura, în cazul al doilea, procesul acesta n-a putut fi împiedicat.

Intr-un alt caz s-au observat următoarele la un cal morvos : + >K, +,(?). Deşi calul se ameliorase în mod surprinzător în interval de o lună, el a fost împuşcat fiind declarat morvos. La necropsie s-au găsit nuniai mici eroziuni şi o ulceraţiune la septul nazal, o tumefacţiune potrivită a glandelor submaxilare, iar în plămîni puţini noduli calci-fiaţi mai mari, precum şi mici noduli calcifiaţi şi cazeificaţi.

Un deosebit interes prezintă cazul unui cal, care a reacţionat la început, însă nu şi mai tîrziu, şii căruia i s-a injectat o cultură de morvă. Intr-un interval de zece luni, calul a căpătat următoarele 23 injecţiuni: (?), * E , +, ! E , 0, 0 E , (?), 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, ?,0. Infectat cu morvă [prezintă] A$? A^? A.0? 0,0.

Calul acesta, care numai o dată a prezentat o reacţiune tipică cu o uşoară reacţiune locală, a fost infectat cu morvă, atunci cînd încetase cu totul de a reacţiona ; în urma acesteia au apărut febră, simptome morvofarcinoase, ulceraţiuni, cordoane limfatice, abcese pe piele, pe septul nazal şi pe trahee, tumefacţiune hemoragică a ganglionilor, mani-festaţiuni care au durat timp de o lună, însă fără ca să prezinte vreo reacţiune. Mai tîrziu febra dispăru, numai simptomele morvei persis-tară, deşi nu se mai putea obţine vreo reacţiune. Calul a fost împuşcat.

In cazul acesta e probabil că morva latentă se vindecase, dar simp-tomele morvei se iviră în urma infecţiunii cu cultura bacililor morvei. Reacţiunea n-a mai putut fi obţinută nici prin morvina noastră, nici prin maleină lui Foth ; tumefacţiunea locală a fost de asemenea neînsemnată.

e) Caii fără simptome clinice de morvă, maleinizaţi de mai multe ori, la care au apărut în fine simptomele de morvă

Vom vorbi aci despre acele cazuri, în care morva s-a manifestat cliniceşte după 14—15 injecţiuni de maleină făcute la intervale de 14—30 de zile. Mai cu seamă acele cazuri ni se par însemnate, în care simptomele morvei au apărut scurt timp după injecţiune, aşa că nu e chip de a admite că animalele s-au infectat după injecţiunea din urmă. In toate aceste cazuri caii au prezentat o reacţiune lămurită, numai că reacţiunile succesive variau foarte mult.

începem cu caii care au căpătat cîte trei injecţiuni şi la care morva nu s-a manifestat mai tîrziu de o lună după ultima inoculare :

1) #0, x?0, 0.
2) *, », A?-
3) *, x?0, *.
4) *, x*0, *.
&) h î+, *•
6, 3, 9, 10)*,
11) A*,
12) A*, A*-
13) *, î*.
14) î 0, 1
15) î+,
16) ., 0, 0.

Vedem cît e de particulară atitudinea cailor cu morva ascunsă, faţă de maleină. De 15 ori injecţiunile ne-au indicat existenţa morvei, deoarece caii, fie că au prezentat o reacţiune tipică, fie că aveau o ascensiune termică. Numai o singură dată n-am obţinut reacţiunea, probabil din cauza stării febrile ; în cazul acesta,nici reacţiunea locală n-a fost destul de pronunţată, deşi s-a putut constata în acest caz, ca şi în celelalte, morva nazală, ganglionară şi pulmonară.

Caii care au căpătat cîte patru injecţiuni, în urma cărora s-au ivit simptomele clinice ale morvei, au prezentat următoarele rezultate :

1, 2) f t t t*•
3) >£j *j *, *
4) 0, 0,
.5) f f o, -X.
6) +, *, f +, *.
7) *, *, *, 0.
8) t*, t*> t+, t*•
9) -X-, t, -X-, X.
!<>) t?, t*, tî-
") o, to, t+, o.
12) t0, t+, *, t*.

Interesantă e seria din urmă, deoarece reacţiunile deveniseră din ce în ce mai pronunţate. în toate aceste cazuri a existat o reacţiune locală mai mult sau mai puţin considerabilă ; morva s-a manifestat [prin] 8—40 alteraţiuni morvoase în nas, ganglioni şi pulmoni.

Caii, la care morva s-a manifestat după a cincea injecţiune, au prezentat rezultatele următoare :

2) t*,*-, to, ?, i.

4) 0, +, +,
5) !, 0, *,

Calul nr. 1 a fost omorît după ce trecuse o lună de la cea din urmă injecţiune şi în pulmon s-au găsit numai noduli fibroşi sau călcări care n-au fost infecţioşi. Restul cailor au prezentat morvă manifestă.

Din această serie rezultă că unii cai pot prezenta adesea reacţiunea tipică, iar apoi să nu reacţioneze deloc, pentru ca să devie din nou sensibili faţă de maleină, căci altfel ar urma să admitem că ei s-ar fi infectat cu morvă de două ori într-un interval de cîteva luni.

La caii supuşi de şapte ori injecţiunilor de maleină, s-au observat următoarele :

1) ?, ?, ?, ?, ?.
2) f, 0, 0, t», Î0, #-,0.
3) *, t *, t M -

Aceste trei serii siînt interesante într-atîta, deoarece în cazul întîi probabil că a existat o morvă ascunsă, care s-a arătat aproape numai prin manifestaţiuni atipice şi printr-o uşoară tumefacţiune locală. E sigur că în ochii lui Nocard, acest cal n-ar fi trecut drept morvos. Cazul al doilea e şi el interesant, deoarece e probabil, că într-un interval de unsprezece luni a avut loc o infecţiune cu morvă, care se poate că a dispărut. Atîta e sigur, că injecţiunea cea din urmă n-a dat nici o reacţiune, cu toate acestea animalul a murit după o lună şi cauza morţii a fost morva manifestă. In fine şi cazul din urmă nu e fără interes, deoarce ne arată că, la un animal morvos, reacţiunea poate să devie mai puţin pronunţată, ba poate să dispară, fără ca morva să fie vindecată. în cazul acesta, după o lună de la injecţiunea cea din urmă s-au ivit simptomele morvei şi la necropsie s-au găsit alteraţiuni morvoase cronice.

Am mai avut cai la care morva s-a manifestat după 10 injecţiuni sau şi mai puţine. Cel doi cai amintiţi aci au căpătat cîte 13 injecţiuni într-rin interval de doi ani.

1) *, *, -X-, 0, 0, 0, ?, ?,
2) *, *, *, t, », », », *, *, *,

Se vede că în realitate trebuie să admitem, că unii cai pot suferi mai mulţi ani de-a rîndul de morvă ascunsă, în care timp sensibilitatea lor faţă de maleină încetează şi reapare, pînă ce la un moment dat, boala devine manifestă.

B. INJECŢIUNILE CU MALEINĂ LA CAII CARE N-AU PREZENTAT NICI REACŢIUNEA TIPICĂ, NICI SIMPTOMELE CLINICE ALE MORVEI

Caii sănătoşi care nu prezintă reacţiunea

, în total s-au supus maleinizării 7040 cai, cărora li s-au făcut peste 18 000 injecţiuni; în cea mai mare parte au căpătat cîte 2 injecţiuni succesive. Din acest număr, 196 au prezentat totdeauna o reacţiune tipică, 1378 o reacţiune atipică, 122 au prezentat întîi o reacţiune tipică *şi* apoi nici o reacţiune la primele două injecţiuni, 350 au prezentat întîi o reacţiune tipică şi apoi una atipică, iar 683 au prezentat în mod alternativ atipia cu absenţa oricărei reacţiuni.

Avînd în vedere că maleinizarea s-a făcut în grajduri contaminate, vom înţelege de ce caii care au prezentat reacţiunea au format o proporţiune de 30% din numărul total al cailor maleinizaţi, pe cînd [printre] remonţi la care n-avuse loc reacţiunea, s-au observat numai 10 reacţiuni (2%) la un număr de 500 cai supuşi maleinizării.

Din seria cailor care n-au prezentat nici o reacţiune şi care au fost omorîţi, prezintă an deosebit interes mai cu seamă un grup de 25 cai examinaţi de dl. medic veterinar C. Motaş. Cadavrele acestor cai sănătoşi, mai bătrîni şi cu infirmităţi, au fost întrebuinţate la disecţiuni. La 4 dintre aceştia s-au observat acele caractere ale reacţiunii, care după Nocard ar indica existenţa morvei şi aceasta atunci cînd am întrebuinţat produsul nostru, ca şi atunci cînd s-a utilizat acela 'l lui Nocard: ascensiunea termică de peste 1°,5, care durează mai îftult de 2 zile şi o reacţiune locală care persistă. Trebuie însă să admitem, că atunci cînd am făcut două injecţiuni succesive, reacţiunea ."Q- fost constantă, deoarece în trei cazuri reacţiunea a apărut numai k prima injecţiune şi într-un caz numai după a doua. Vom reveni mai tîrziu asupra valorii acestui fapt.

La necropsia făcută acestor cai, în număr de 25, s-au găsit de 9 ori 'n- pilămini sau în ficat noduli miliari sau şi ceva mai mari, fibroşi sau conţinînd o substanţă de consistenţa tencuielii, uneori chiar cazeoşi sau călcări şi enucleabili, transparenţi, cîteodată aderenţi de ţesutul

dimprejur ; o dată s-a găsit o pneumonie, de două ori emfizem şi o dată un abces al ficatului. In nici un caz nu s-a putut dovedi existenţa bacilului morvei, nici la microscop, nici prin culturi şi nici prin experienţa făcută la animale.

1) 0, 0. Noduli calcifiaţi în pulmoni şi ficat.
2) 0. Nimic.
3) 0, 0. Noduli calcifiaţi, în nparte aglomeraţi în pulmoni şi ficat.
4) 0. Emfizem.
5) 0, 0. Nimic.
6) 0, 0. Noduli calcifiaţi sau fibroşi în pulmoni şi ficat.
7) (°?), (?). Cîţiva noduli mici calcifiaţi nevirulenţi, în ficat şi pulmon.
8) 0, 0. Nodul calcifiat, de mărimea Unui bob de linte, în pulmon.
9) +. Pneumonie.
10) 0, 0 Doi noduli fibroşi, de mărimea unui bob de linte, cu centrul cazeificat, nevirulenţi.
11) 0, 0. Emfizem. Nu s-au găsit noduli.
12) +, 0. Trei noduli miliari, aglomeraţi, fibroşi, nevirulenţi.
13) +, 0. Emfizem. Nu s-au găsit noduli.
14) 0, 0. Nodul fibros în pulmon.
15) **6, 6.** Abces al ficatului cu coci, fără noduli.
' 0
16) 0, 0. Emfizem.
17) 0, 0. Nimic.
18) **6,** +. Cîţiva noduli miliari călcări.
19) (?), '(?)• Calculi biliari.
20) 0, 0. Nimic.
21) 0
22) 0
23) 0
24) 0
25) 0

Trebuie să amintim că nodulii aceştia nu s-au găsit în acele cazuri, în care ar fi existat urma unei reacţiuni oarecare, ci de obicei la acei care n-au prezentat nici o reacţiune. Din această încercare rezultă deci că metoda lui Nocard, judecind după instrucţiunile guvernului francez, nu este în stare să ne lămurească asupra stării animalelor.

O a doua serie de 43 cai sănătoşi, care au fost omorîţi după maleinizare, au prezentat următoarele : 32 cai au fost inoculaţi numai o singură dată şi în 21 cazuri n-au prezentat nici o reacţiune, pe cînd restul de 11 cai au lăsat să se constate o reacţiune atipică, însă fără manifestaţiuni locale. Ceilalţi au fost inoculaţi mai multe ori de-a rîndul fără a prezenta vreo reacţiune. In două cazuri am avut de notat o reacţiune locală considerabilă. Unul din aceşti cai a prezentat +, 0 ; după Nocard, calul acesta ar fi fost declarat morvos, deşi la necropsie nu s-a putut găsi nici cel mai mic nodul sau vreun alt simptom de morvă. Un alt cal a prezentat +, ?, fără vreo reacţiune locală considerabilă ; după Nocard, animalul acesta ar fi fost suspect de morvă. încercările acestea arată superioritatea metodei noastre, deoarece, în nici unul din aceste cazuri n-am declarat că animalele ar fi suspecte sau afectate de morvă.

Pînă acum am studiat reacţiunea, care se manifestă la caii care : 1) au prezentat simptome clinice de morvă, 2) au fost sănătoşi şi n-au prezentat la necropsie nici o alteraţiune morvoasă, sau 3) care după o serie de inoculări au prezentat simptome de morvă. Reiese deci din cercetările noastre, că la caii morvoşi mai totdeauna se observă o reacţiune tipică cu sau fără temperatură iniţială subfebrilă. Atunci însă cînd există febră, adesea nu se constată reacţiunea,; şL cîteodată în loc de reacţiune tipică, una atipica, de obicei cu temperatura iniţială subfebrilă. Atunci cînd unui cal morvos i se fac mai multe injecţiuni succesive, reacţiunile tipice prevalează, însă adesea se observă şi reacţiunile atipice şi cîteodată se înregistrează absenţa totală a oricărei reacţiuni. Absenţa aceasta s-a observat cîteodată de la început Şi la caii afebrili — un fapt, care în mare parte, se datoreşte hrănirii insuficiente a acestor animale.

în cele mai multe cazuri, la caii morvoşi s-au putut observa o reacţiune locală, cîteodată şi la acei cai care n-au prezentat o reacţiune tipică, altă dată şi la acei cai care n-au prezentat o reacţiune termică; însă reacţiunea locală mare, caracteristică, a lipsit la vreo 10% din caii care au prezentat reacţiunea tipică.

Dacă ne-am fi dirijat după instrucţiunile lui Nocard vreo 10% din caii morvoşi ar fi fost declaraţi ca neatinşi de morvă sau numai ca suspecţi, pe cînd criteriile noastre n-au permis excluderea morvei ftici într-un singur caz. In fine nu vom uita a aminti marea frecvenţă a temperaturii subfebrile la caii cu morvă manifestă, care însă nu împiedică ivirea reacţiunii.

în al doilea grup am adunat materialul valoros relativ la caii sănătoşi, care după metoda noastră, n-au prezentat reacţiunea, pe cînd unii din ei ar fi fost declaraţi ca morvoşi sau suspecţi de morvă de Nocard şi de Preusse, deoarece au prezentat o ascensiune

termică de 1—1°,5 care a persistat două zile, precum şi o reacţiune locală. însă la necropsie am constatat că organele lor n-au prezentat nici o leziune morvoasă, pe cînd ceilalţi cai, care n-au prezentat nici o reacţiune, au avut în pulmoni şi în ficat un număr mai mic sau mai mare de noduli — noduli care, după Nocard, ar fi de natură morvoasă. Cercetările întreprinse au dovedit că aceşti noduli n-au fost virulenţi. Asupra acestor cazuri vom reveni mai tîrziu.

Un al treilea grup e interesant într-atît, încît, precum am amintit-o deja mai sus, ne arată atitudinea organismului mult timp înaintea manifestării boalei ; caii pot reacţiona un timp oarecare, în urmă să înceteze, pentru ca mai tîrziu să reacţioneze din nou şi apoi iar să înceteze, pînă ce la urma urmelor se constată ivirea morvei. în total am constatat că, în 18 cazuri, morva s-a ivit la caii care de un timp scurt încetaseră de a mai reacţiona, pe cînd în 292 cazuri morva s-a manifestat la caii care au prezentat reacţiunea pînă în momentul dezvoltării morvei.

Cercetările făcute pînă acum au arătat că atunci cînd se întrebuinţează doze titrate cu preciziune, morvina noastră dă aceleaşi rezultate pe care le dă produsul lui Nocard sau al lui Foth.

III. NODULI MORVOŞI

a) Nodulii cailor fără simptome clinice de morvă, care au prezentat o reacţiune în urma maleinizării

Precum am văzut, cea mai mare parte a cailor maleinizaţi n-au prezentat nici o reacţiune; au reacţionat vreo 30%, mai cu seamă dintre acei cai care au stat în apropierea cailor morvoşi. Atunci cînd caii au fost omorîţi şi necropsiaţi, s-au găsit mai ales în pulmoni şi ficat, dar şi în ganglionii limfatici şi în splină, un număr mai mare sau mai mic de noduli de diferite mărimi care în cazurile noastre au adăpostit în proporţie de 10—20% material virulent de morvă. în studiul nostru *Asupra morvei larvate şi latente* am arătat că în aceste cazuri, după un timp mai scurt sau mai lung, animalele încetează de a mai reacţiona ; cînd se omoară animalele, nodulii găsiţi în organele lor interne nu sînt virulenţi. Pe de altă parte, comisiunea însărcinată cu studiul maleinizării a putut constata că în numeroase cazuri şi caii absolut sănătoşi pot prezenta noduli neinfecţioşi în organele lor interne. însă nodulii aceştia, găsiţi la caii care n-au reacţionat, s-au observat mai des — în 40% [din cazuri] la animalele de prin grajdurile contaminate decît la acele din regiuni sănătoase, unde erau numai la 5—10% [din cai]. Niciodată nodulii aceştia n-au fost virulenţi în cazurile noastre, dar procentualitatea lor ar indica că în grajdurile contaminate nodulii aceştia ar fi de regulă de natură morvoasă. Mai există însă şi o altă împrejurare care ar indica aceasta şi anume faptul că cu cît mai mare e numărul cailor dintr-un grajd, cu atît e mai mare numărul cailor sănătoşi şi rezistenţi, tocmai contrariul de ceea ce se observă la caii care trăiesc singuratici sau în libertate. Aşa de pildă, caii de la regimente reacţionează în vreo 20% [din cazuri] dar şi caii care nu reacţionează prezintă adesea noduli şi diferite boale interne, pe cînd între vreo 600 remonţi, de-abia 1—2% au reacţionat şi aceasta au făcut-o numai o dată, deoarece la a doua maleinizare n-au mai prezentat nici o reacţiune şi contrariu de ceea ce am văzut la caii de la regimente, numai în mod excepţional s-au găsit noduli în organele lor interne. în faţa acestor fapte avem de notat că la Bucureşti caii sănătoşi prezintă în vreo 40% [din cazuri] noduli neinfecţioşi tot ca şi caii sănătoşi de prin regimentele contaminate. Nodulii aceştia, aşa de frecvenţi în grajdurile contaminate şi în oraşele mari, nu se pot lua întotdeauna drept urme a unor noduli morvoşi vindecaţi, tot aşa precum nu toţi nodulii găsiţi în organele interne ale locuitorilor de prin oraşele mari sînt datorite tuberculozei, deşi se ştie că tuberculoza e mai răspîndită la oraşe decît la ţară. Trebuie însă să nu uităm că la oraşe, unde poporaţiunea *) e mai deasă, nu numai tuberculoza e frecventă, ci şi alte boale, care de asemenea pot provoca formarea unor noduli în organele interne.

Cercetările noastre de pînă acum au arătat numai atît, că în realitate cei mai mulţi noduli din pulmoni şi ficat sînt de origine morvoasă. însă nu putem fi de acord nici cu Nocard, care pretinde că *toţi* aceşti noduli sînt de origine morvoasă, nici cu Schtitz, care crede că cea mai mare parte a acestor noduli n-ar fi de natură morvoasă.

b) Anatomia patologică a nodulilor

Studiind natura acestor noduli, putem deosebi diferite forme a căror caracterizare pe scurt o vom da aci.

Noduli verminoşi, bine descrişi de Olt şi Schiitz. Astfel de Noduli am găsit de multe ori la caii sănătoşi, suspecţi sau morvoşi,

*) **Populaţia (N.R.).**

în cazurile din urmă împreună cu noduli morvoşi. Caracterul descris de Olt şi Schiitz nue absolut, anume, de multe ori n-am găsit în ei celulele eozinofile descrise de aceşti autori. Mai departe nu încape îndoială că şi nodulii morvoşi vechi se pot calcifia. Neapărat că numai atunci putem ajunge la o astfel de concluziune, cînd afirmăm că în cazurile de morvă cronică, unde se găsesc noduli călcări, [aceştia] nu sînt de natură morvoasă, fără a ţine cont de formele de trecere între aceste două feluri de noduli. Pe cînd Schiitz afirmă că fiecare sau aproape fiecare nodul calcar e de natură verminoasă, numai în puţine cazuri am găsit paraziţi în noduli călcări, în cele mai multe cazuri am constatat însă o formă de trecere între nodulii călcări cazeoşi şi parenchimatoşi de natură morvoasă evidentă.

Noduli miliari, rotunzi, transparenţi, care de obicei se pot enuciea cu uşurinţă. La examenul histologic se constată că nodulii aceştia sînt compuşi din straturi concentrice de substanţă hialină, fiind cîteodată ramoliţi la mijloc şi granulaţi, alteori conţinînd detritusuri nucleare şi celulare. Intre scoarţele hialine se găsesc ici-colea celule mici plate. întreaga masă transparentă e înconjurată de un fel de capsulă, în care se recunoaşte cîteodată peretele unui vas pe alocurea dilatat. Capsula aceasta se continuă în ţesutul conjunctiv înconjurător, de obicei ceva îngroşat, prin mijlocirea unui ţesut relativ bogat în elemente fixe. Astfel de noduli am găsit nu arareori la caii suspecţi de morvă şi adesea la caii morvoşi. Opiniunea noastră este că nodulii aceştia, în parte cel puţin, sînt trombusuri modificate, formate în vasele pe alocurea dilatate ; desigur ele n-au nimic de-a face cu morva şi nu conţin nimic care ar fi sau ar fi fost de natură morvoasă.

Există noduli analogi, care sînt compuşi de un ţesut limfatic sau de granulaţiune, adesea cu celule extraordinar de mari. Nodulii aceştia sînt de obicei subpleurali, cu o capsulă fibroasă, cu celule fixe, umflate, de regulă pigmentate, celule plasmatice şi puţine celule migratorii. Nodului e format de un ţesut de granulaţiune sau dintr-un ţesut reticulat cu celule mari care spre mijlocul celulei au o coloraţiune palidă, sînt granulate, fără nucleu sau cu fragmente nucleare. Desigur, avem a face cu foliculi limfatici alteraţi, în jurul cărora ţesutul conjunctiv e îngroşat, iar alveolele sînt pe alocurea umplute cu o substanţă granulată şi cu epitelii umflate. Unii din aceşti noduli conţin celule stelate, între care se află o substanţă omogenă, în parte hialină sau mucoasă. Alţi noduli miliari conţin la periferie un ţesut de granulaţiune care se necrozează înspre centru ; totodată se observă numeroase celule migratorii cu nucleu particular, degenerat. în formă de

stea sau de pensulă, aşa precum l-am descris în morvă. Aceşti noduli sînt adesea înconjuraţi de vase, care conţin celule analoge. De asemenea se mai găsesc cîteodată în jurul lor mici extravazări sanguine în alveole. Mai cu seamă nodulii aceştia din urmă, care se găsesc adesea în cazurile de morvă sau în acele suspecte de morvă, e probabil că sînt de natură morvoasă ; deşi la examenul microscopic nu s-au putut pune în evidenţă baeilii morvei, totuşi însămînţările şi experienţele întreprinse la animale au dat rezultate pozitive. Trebuie însă să recunosc că în nodulii pe care i-am desemnat ca foliculi limfatici, n-am găsit nimic virulent, cel puţin în cazurile noastre.

Nodulii miliari scleroşi sau calcifiaţi. Aceşti noduli trebuiesc priviţi ca resturile unei alteraţiuni inflamatorii, ca produsele unor cicatrizări. De obicei avem a face cu o îngroşare a ţesutului interstiţial, cu apariţiunea unor elemente fibroblastice cu nucleul adesea omogen, hialin sau calcifiat, cîteodată cu un ţesut de granulaţiune în jurul vaselor. Afară de aceasta se mal găsesc noduli miliari, călcări, care se pot enuciea cu uşurinţă şi care sînt înconjuraţi de un ţesut analog cicatricial alb sau pigmentat. Astfel de noduli se găsesc adesea la caii sănătoşi şi e firesc să se găsească şi la caii morvoşi, deoarece aceşti noduli nu dispar la ivirea morvei ; în orice caz însă, nodulii aceştia nu sînt de natură morvoasă, deşi nu se poate nega posibilitatea, ca şi nodulii mici morvoşi să se vindece, lăsînd în urma lor noduli, tot de felul celor descrişi.

E de mirat, cum în multe cazuri de morvă, pe lîngă alteraţiunile mucoasei nazale, etc, se găsesc numeroşi noduli transparenţi în pulmoni, pe cînd la caii care nu sînt atinşi de morvă, nodulii aceştia se găsesc numai în număr foarte mic. Nodulii miliari în cazurile de morvă sînt de obicei în cea mai mare parte de natură acută, formaţi de un material celular recent şi ţesut necrotic, pe cînd nodulii găsiţi ta caii sănătoşi sînt de obicei de natură trombotică, de natură cicatricială sau calcificaţi. însă tocmai la animalele care reacţionează şi care sînt suspecte de morvă, fără a prezenta morva clinică sau experimentală, se găsesc adesea numai noduli miliari, în număr mai mare sau *nai mic, nici aşa de mulţi ca în cazurile de morvă manifestă, însă nici 'tît de puţini şi de neînsemnaţi, cum se observă la animalele sănătoase.

Noduli morvoşi miliari peribronhici. Mai cu seamă în cazurile ʳecente de morvă, pulmonul este adesea străbătut de noduli miliari ªlbicioşi şi transparenţi, înconjuraţi de o aureolă roşietică. în dezvoltarea lor ulterioară, ei prezintă de obicei numai o proliferare celulară Werstiţială şi centrul ramolit. Trebuie un examen minuţios spre a

putea cunoaşte că e vorba de noduli peiribronhicl. Formarea acestor noduli se poate urmări din bronhiile cele mai mici; ei prezintă un epiteliu proliferat în care se află elemente lunguiețe, bazofile, granulate, desigur celule degenerate. înspre lumina lor, bronhiile acestea suferă o umflare particulară vacuolară sau vitroasă, iar în interiorul lor se găsesc, ici-colea, în afară de epitelii descuamate şi necrozate, fragmente leucocitare şi granulațiuni, grupuri de bacili şi eritrocite. în afară de aceasta, se mai găsesc în bronhiile cele mai mici şi în alveole, mase care au devenit palide în urma hematolizei ; în aceste mase se văd adesea nuclei, aşa că avem impresiunea unor celule gigante. De altfel se observă aici şi adevărate celule gigante cu grămada nucleară la centru. în jurul bronhiilor se observă mici glande mucoase cu epiteliul umflat, vitros ; țesutul peribronhial e considerabil îngroşat şi degenerat într-un țesut de granulațiune cu celule rotunde. Țesutul acesta se întinde printre alveoMe vecine; alveolele, tapisate cu epitelii umflate, sînt micşorate în mod simțitor. Ele conțin de asemenea mase omogene. Aici se mai găsesc vase îngroşate, cu proliferațiuni celulare, adesea înconjurate de mici hemoragii. Nu mai încape îndoială că, în aceste cazuri, alterațiunea peretelui vascular a dat naştere hemoragiilor.

Elementele acestea formează nodulii cei mai mici, recenți, paribronhici. Nodulii ceva mai mari, mult mai circumscrişi, sînt ceva mai vechi. Bronhia centrală e foarte dilatată, epiteliile sînt necrozate ; bronhia e umplută cu leucocite fragmentate şi cu o substanță granulată, în care s-ar afla, parcă, bacili fragmentați. De obicei, bronhia este ulcerată într-un loc ; uii dop de masă de detritus se întinde în jurul bronhiei, formînd astfel centrul nodulului. Apoi urmează spre periferie țesut [de] granulațiune şi o masă omogenă, în care se pot vedea cîteodată bacili şi un reticul de vase de nouă formațiune. De aci țesutul nou format, bogat în celule, se întinde prin alveole, care sînt foarte mici, rotunde, îmbrăcate cu un strat epitelial înalt, făc'înd astfel mai mult impresiunea unui țesut glandular. Alte alveole sînt mai puțin comprimate şi conțin elemente descuamate, mai cu seamă însă celule mai mari, rotunde, pline de granulațiuni bazofile. în fine, vine un strat de țesut de granulațiune cu vase proliferate, îngroşate şi cu hemoragii. Caracterul peribronhic al acestor noduli miliari este [important] întrucît ne arată că cei mai mici noduli morvoşi nu par a fi de origine hematogenă, ci bronhică.

Se ştie că Nocard afirmă că morva pulmonară ar reprezenta forma primitivă şi inițială a morvei, care s-ar ivi mai cu seamă în

urma unei infecțiuni a aparatului gastrointestinal. Această opiniune s-ar baza pe mai multe serii interesante de experiențe. S-au introdus în stomacul cailor cartofi în interiorul cărora s-au făcut culturi de morvă, însă fără ca aceşti cartofi să atingă căile respiratorii superioare. Se: înțelege că niciodată nu putem avea siguranța, că în realitate, cartofil nu au avut vreun germene infecțios pe suprafața lor sau dacă, atunci cînd calul înghițea cartoful sau mai tîrziu, o parte din materialul infecțios n-a atins mucoasa faringeană. Caii infectați în modul acesta au prezentat de obicei noduli miliari în pulmoni. Mai tîrziu, Nocard a procedat într-un mod mai puțin scrupulos, deoarece culturile de morvă le-a pus în apa de băut: această apă se înțelege că n-a venit în atingere numai cu aparatul digestiv ci şi cu căile aeriene superioare, aşa că nodulii pulmonari s-ar putea explica foarte bine ca dezvoltați în urma aspirațiunii sau prin căile limfatice superioare. în general e dificil de a admite că bacilul morvei trebuie să ajungă în. intestine, pentru ca de acolo «să poată infecta pulmonii, fără însă a provoca vreo alterațiune oarecare în intestine. Bacilul morvei nu este un parazit, care ar fi în stare să cutreiere organismul fără de a-l vătăma ; atunci clnd nu atacă mucoasa intestinală, e foarte probabil că n-a pătruns acolo pentru a da naştere unor noduli într-un organ depărtat, îndeosebi în pulmoni. în orice caz bacilul ar vătăma în astfel de împrejurări în primul rînd alte organe, care sînt în legătură mai strînsă cu intestinul decît pulmonul ; [după Nocard] ar urma să. pătrundă întîi în artera pullmonară. Cunoaştem numeroase infecțiuni care pornesc din stomac ; însă ele se localizează sau în jurul intestinului, în ganglionii limfatici sau în mezenter, în splină, în ficat sau în alte țesuturi din vecinătate. E drept că în cazurile de morvă, se găsesc noduli şi în ficat şi în splină, adesea însă numai în pulmoni şi în orice caz într-un număr mult mai mare în pulmoni decît în celelalte organe. Dimpotrivă, nu cunoaştem nici un singur caz, în care nodulii morvoşi, s-ar găsi *numai* în ficat şi în splină.

însă chiar dacă am admite că bacilii morvei pătrund de-a dreptul din intestin în pulmon, ar urma să presupunem că alterațiunile pulmonare ,sînt de natură hematogenă, embolică — ceea ce nu se potriveşte Pentru majoritatea cazurilor — tocmai în acele cazuri, în care posedăm siguranța asupra naturii morvoase a nodulilor. în aceste cazuri avem de obicei de-a face cu alterațiuni bronhice şi peribronhice, vasele fiind alterate numai în al doilea rînd. Dopul de puroi din interiorul unei bronhii dilatate [şi] proliferate este tocmai partea cea mai veche în astfel de noduli miliari. Dopul acesta de puroi s-ar putea explica cu

greu altfel decît printr-o aspirațiune a bacililor morvei pînă în cele mai mici ramuri bronhice, unde provoacă o inflâmațiune a mucoasei şi a împrejurimii ei. Deoarece însă vasele limfatice ale pulmonului nu joacă nici un rol în aceşti noduli, nu este probabil că aceştia ar ajunge în pulmon prin căile limfatice mediastinale. Nu voim însă să excludem posibilitatea ca, în anumite cazuri de pildă acolo unde [avem] de-a face cu tuberculi miliari de natură limfatică şi unde se găsesc totodată noduli în ganglionii limfatici bronhiali, bacilii să poată pătrunde în pulmoni şi pe cale limfatică. Am văzut de asemenea cazuri, unde mici trombusuri vasculare formează noduli, precum există şi alte cazuri în care se poate admite o infecțiune hematogenă embolică. în adevăr, cercetările lui Schiitz au arătat, că atunci cînd se procedează în mod foarte prudent, închizând bacilul morvei în capsule groase gelatinoase, dezinfectate pe dinafară şi care se introduc în stomacul cailor luîndu-se anumite preeauțiuni, se obține infecțiunea cu morvă ; în cazurile acestea, alterațiunile principale se găsesc în căile limfatice ale intestinului, în ganglionii mezenterici şi în cei retroperitoneali, precum şi în ficat şi in splină. Se mai găsesc alterațiuni şi in peretele intestinului, pe cînd în pulmoni se găsesc numai noduli mai recenți.

Nodulii pulmonari emboliei nu se găsesc numai la caii cu morvă manifestă, ci şi în formele latente ; ei se prezintă în forma unor mici infarcte periferice, caracterizate la periferie printr-o hiperemie considerabilă a vaselor centrale, pe cînd înspre centru se găsesc artere îngroşate, dilatate şi obliterate prin pigment sanguin şi granulațiuni galbene. Alveolele comprimate sînt pline cu o substanță granulată, cu leucocite fragmentate, precum şi cu elemente vacuolare, rotunde sau bazofile, granulate. în aceste infarcte se remarcă cu deosebire bronhiile dilatate, care prezintă o proliferațiune epitelială considerabilă şi dopuri de substanță mucopurulentă cu nuclei fragmentați, cu mase mari vacuolare.

Noduli mai mari circumscrişi. Nodulii aceştia alternează cu nodulii miliari. Pe lîngă numeroşi noduli miliari, se găsesc de obicei noduli de mărimea unui bob de mazăre pînă la mărimea unei alune, circumscrişi într-un mod mai mult sau mai puțin lămurit, care la centru sînt de consistența tencuielii sau călcări, cîteodată cazeoşi sau cazeoşi-purulenți, înconjurați adesea cu o zonă hemoragică. în cazurile în care n-au existat simptome clinice de morvă, nodulii aceştia sînt mai rari ; ei sînt foarte frecvenți în cazurile în care există o morvă manifestă din punctul de vedere clinic.

Nodulii parenchimoşi şi focare parenchimatoase. Aceşti noduli de natură morvoasă se caracterizează prin alveole dilatate şi astupate cu celule, septele fiind proliferate iar nodului înconjurat cu un țesut embrionar şi de obicei hemoragie. în aceste cazuri proaspete, centrul nodulului pare a fi un infundibul astupat cu celule, arătînd toate stadiile fragmentațiunii filamentoase şi cromatice ale nucleilor şi conţinând bacili izolați ai morvei, pe cînd infiltrațiunea dimprejur arată încă celulele mono- şi polinucleare intacte, fără bacili. Limfaticele sau vasele sanguine ale nodulului nu conțin nici fragmente nucleare, nici bacili. Prin confluența lor, aceşti noduli produc focarele mai mari ale pneumoniei morvoase. Cîteodată, aceste focare sînt mai difuze şi nu lasă să se constate formarea lor din noduli.

Interpretarea nodulilor devine mai anevoioasă încă din cauză că de multe ori, acelaşi pulmon conține pe lîngă noduli nemorvoşi şi noduli morvoşi în diferitele stadii de dezvoltare şi de origine diferită. Interesante sînt observațiunile următoare :

Calul Stehmayer. Se văd leziuni pulmonare acute. Alveole pline cu o substanță granuloasă uniformă. Se văd focare întregi hemoragice. în apropierea țesutului interstițial se vede o tumefacțiune însemnată în epiteliile alveolare granuloase şi cu nuclei mici, astupînd uneori lumenul alveolelor. Din țesutul interstițial porneşte . o proliferare a unui țesut fibroblastic, care pătrunde în alveole astupîndu4e şi formând un țesut compact, scletos, în care se mai poate recunoaşte rețeaua alveolară.

Astfel se produce un țesut fibros — formîndu-se noduli miliari mai mult fibroşi — înconjurat cu zone embrionare.

Acest țesut embrionar se găseşte mai cu seamă în jurul unor vase, dar există focare embrionare cu caracterele unor foliculi limfatici şi de unde pornesc nişte cordoane probabil limfatice, de asemenea formate din celule mici.

Un nodul mai mare cu centrul ramolit are structura următoare : este înconjurat de o capsulă formată de un țesut indurat fibros şi cu foarte puține celule şi pe care se înserează septele alveolare din vecinătate.

Capsula neînconjurînd însă nodului în întregime ci numai pe jumătate, nodului nu e încapsulat, ci rău limitat. Alveolele dimprejur sînt în parte astupate cu țesut de nouă formațiune, cu epiteliul tumefiat şi înconjurat cu țesut embrionar mononuclear, continuîndu-se pînă în masele ramolite.

Se observă însă, că spre centrul nodulului ţesutul interstiţial devine din ce în ce mai gros şi embrionar, alveolele devin din ce în ce mai mici şi dispar apoi cu totul sau apar numai prin nişte aglomeraţiuni de celule cu aspectul unor celule gigante cu nucleii mici şi în parte distruşi şi palizi.

Se vede că piroliferarea ţesutului porneşte de la peretele vaselor... dilatate şi pline cu sînge ; afară de aceasta apar aici vase cu dopuri de leucocite şi nişte grupe foliculare de ţesut embrionar. într-o parte, într-o bronchie mică, se găseşte la nivelul nodulului epiteliul în parte descuamat, lumenul conţinînd masele granuloase albuminoase şi bronhia înconjurată cu o zonă groasă de ţesut embrionar mononuclear cu nuclei de multe ori fragmentaţi. în locurile unde nodului este înconjurat cu o capsulă fibroasă, după această capsulă urmează nişte vase dilatate şi astupate cu trombusuri; apoi urmează un strat de celule embrionare rotunde şi amestecate cu fascicole de ţesut fibroblastic* Urmează apoi, spre centru, un strat uniform şi necolorat, în care se mai poate recunoaşte structura alveolară a pulmonului, septele fiind subţiri şi conţinînd fragmente nucleare, iar alveolele fiind pline cu o reţea lucie şi cu resturi de nuclei.

Centrul ramolit e format de asemenea de alveole pulmonare, unde însă apare deodată o cantitate de globali foarte coloraţi, probabil de provenienţă nucleară. Afară de aceasta mai există cantităţi de fragmente mici şi neregulate de nuclei. Sînt grupe mici de bastonaşe,. probabil de natură microbiană sau chiar din bacilul morvei.

Calul Icotka. Pulmonul este hiperemic. Vasele mici dilatate, alveolele comprimate. în jurul bronhiilor sînt nişte focare difuze. Sînt focare edemaţiate în jurul vaselor. Focarele — de altfel destul de mici •— sînt formate din diferite elemente. Alveolele conţin epitelii alveolare foarte umflate, vacuolare şi pigmentate. Spre centru există de multe ori un ţesut scleros interstiţial, în care se văd multe celule plasmatice, fixe, umflate. Mai sînt vase sclerozate şi obliterate şi în fine noduli mici embrionari cu celule fixe mononucleare ; bronhii cu descuamaţiune qpitelială. între celulele epiteliale, precum şi în jurul bronhiilor, se găsesc foarte multe celule metacromatice. Ici-colea, se văd noduli mici miliari izolaţi, formaţi de celule fixe şi cu mase pigmentare în centru. E de remarcat cantitatea de granulaţiuni fixe violete, mai cu seamă în focarele celulare mai dense.

Leziunile sînt mai mult în jurul bronhiilor. Bronhiile conţin, pe lîngă celule, rnueozităţi, epitelii descuamate ; mai conţin nişte formaţiuni rotunde vacuolare, violacee, ca nişte picături, de mărimea leucocitelor.

în jurul bronhiilor, ţesut embrionar, fibroblastic, formînd noduli peribronhiei.

Calul Brain. Nişte focare mici hemoragice cu fibrină în alveole. Intre focare există noduli miliari, mai mult în ţesutul interstiţial, fără să se vadă vreo legătură strînsă cu vasele sau bronhiile. în centrul nodulului, de multe ori se văd bronhiile şi în mijloc celule mari cu porţiuni vacuolizate iar în mijlocul lor celulele lui *Ehrîich,* Nodulii :sînt înconjuraţi cu un ţesut fibros sau fibroblastic. Acest ţesut trece în ţesutul propriu-zis al nodulului.

Acest nodul este format de o reţea celulară cu celule mai mari, cu nişte epitelii cubice sau rotunde, cu multe celule plasmatice şi cu protoplasma foarte colorată (violet). Cîteodată, se văd nişte cavităţi astupate cu celule, probabil de natură endotelială. Pereţii însă nu sînt precişi, aşa că ne dau impresiunea unui ţesut limfatic. Asemenea noduli se găsesc în jurul unor vase şi în mijlocul lor se găsesc bronhii mici cu epiteliul descuamat, conţinînd o cantitate de celule destul de mare ; sînt şi vase cu pereţi îngroşaţi.

Putem spune că nodulii aceştia sînt mai mult de natură peribronhială. Bronhiile sînt cu totul astupate cu dopuri celulare. Se văd şi nişte glande, poate glande mucoase ale bronhiilor, cu epiteliul modificat sub forma unor bule mari, vezicule care au suferit poate, o transformare mucoasă.

împrejurul alveolelor există celule mari pigmentate, iar vaseler sanguine şi limfatice sînt astupate cu endotelii proliferate. Mai există Şi o proliferare a ţesutului conjunctiv în jurul bronhiilor şi ele cu epiteliul proliferat.

Nodulii sînt rău limitaţi şi înconjuraţi cu zone hemoragice. La periferia noduiilor se vede de obicei ţesut fibroblastic. Nu se pot constata leucocite fragmentate.

Din aceste cercetări reiese că la caii morvoşi, ca şi la aceia care nu prezintă simptome clinice de morvă, se găsesc adesea noduli virulenţi în pulmoni şi ficat, mai ales însă noduli care nu sînt virulenţi şi la care nu se poate dovedi totdeauna că sînt de natură morvoasă. Nocard a căutat soluţiunea acestei chestiuni prin experimentaţiune. S-au întrebuinţat 6 cai din regimentele necontaminate şi care n-au "Prezentat nici o reacţiune în urma maleinizării ; 4 cai au căpătat cîte ° cultură de bacili ai morvei amestecată cu apa de băut. Deja după 2 zile, temperatura s-a ridicat cu mai mult de 2°, iar o injecţiune cu

maleină făcută după 6 zile a dat naştere unei mari reacţiuni locale ; după 8 zile, ganglionii limfatici au fost tumefiaţi şi un cal avea rinoree şi ulceraţiuni. După 14 zile a fost omorît unul din aceşti cai şi un cal de control, şi în pulmoni s-au găsit foarte mulţi noduli miliari, în parte translucizi. Alţi 2 cai de control au fost omorîţi după 2 luni şi au prezentat morvă cronică şi numeroşi noduli în diferite stadii, noduli mai mari călcări şi alţii mai recenţi, care toţi au fost infecţioşi.

într-o a doua serile, au fost infectaţi prin culturi în apa de băut 12 cai din grajduri sănătoase, care nu reacţionaseră la maleină ; după 4 zile, toţi au reacţionat şi unii au căpătat simptome clinice de morvă, în urma cărora au fost omorîţi. La 8 dintr-aceştia, morva nu s-a manifestat cliniceste, însă omorîţi după 7, 8, 9 [şi] 10 luni după ce încetaseră a mai reacţiona la maleină, s-au găsit în pulmoni numeroşi noduli fibroşi, cazeoşi sau translucizi, care însă n-au fost infecţioşi.

Din aceste experimente N o c a r d deduce nu numai că în încercările sale, nodulii neinifecţioşi au fost de origine morvoasă şi că în aceste cazuri morva ascunsă a fost vindecată, ci şi altceva, anume că toţi nodulii analogi sînt semnele morvei şi că atunci cînd animalele încetează [de] a reacţiona, e semn că morva s-a vindecat. Pe cînd în experienţele sale acest lucru s-ar putea admite, încercările noastre numeroase au arătat că nu e permisă generalizarea acestor fapte, deoarece N o c a r d nu ne spune nimic despre acele cazuri frecvente, în care caii reacţionează, fără ca organele lor sau nodulii să prezinte ceva infecţios, putîndu-se exclude cu siguranţă bănuiala unui focar morvos ascuns ; tot aşa s-ar putea afirma că şi caii, pe care N o c a r d îi considera vindecaţi, au undeva un focar morvos ascuns.

Apoi nu e de fel dovedit că [acei] cai care nu mai reacţionează nu sînt morvoşi sau că sînt vindecaţi. Am amintit deja numeroase cazuri, în care caii au încetat de a mai reacţiona şi la care s-au arătat, în urmă, manifestaţiunile clinice ale morvei, după care, caii n-au reacţionat numai o singură dată, ci periodic de mai multe ori, pentru ca la urmă să devină din nou sensibili faţă de maleină, prezentînd reacţiuni tipice. Prin urmare, nu e admisibil a pune rezultatele cîtorva experienţe făcute pe 18 cai, în faţa multor sute de încercări făcute de noi într-un interval de mai mulţi ani şi care au dat rezultate cu totul opuse celor obţinute de N o c a r d. Celelalte mii de rezultate ale lui N o c a r d n-au nici o valoare în faţa acestor fapte, deoarece ele se reazimă pe criterii insuficiente şi n-au fost controlate. Nu e suficient de a injecta mii de cai şi de a afirma, că aceia care au reacţionat sînt morvoşi şi acei care n-au reacţionat nu sînt morvoşi, precum nu e

suficient de a ţine caii morvoşi în observaţiune timp de 1—2 luni, a-i maleiniza apoi din nou, spre a putea afirma, că aceia care nu mai reacţionează sînt vindecaţi şi că aceia care reacţionează sînt morvoşi. Dacă N o c a r d ar controla aceste afirmaţiuni, ar vedea îndată că dimpotrivă, calul pe care d-sa îl declară morvos nu e morvos. Dacă însă ar maleiniza în mod sistematic caii pe care i-a declarat că sînt' sănătoşi, ar vedea că adesea injecţiunea provoacă din nou reacţiunea şi că prin urmare nu toate animalele sînt vindecate.

IV. CAII CARE NU PREZINTĂ MORVĂ MANIFESTĂ

a) Caii cu simptome suspecte

Comisiunea dispune de 29 cai care au reacţionat în mod tipic, dar fără a prezenta simptomele manifeste de morvă. La caii aceştia s-au găsit noduli infecţioşi. Protocoalele arată următoarele date:

1) O uşoară tumefiere a membrului anterior pînă la coapsă cu două ulceraţiuni mici superficiale. Reacţiunile: >(<, t>K- La necropsie se găsesc numeroase ulceraţiuni pe mucoasa nazală, iar în pulmoni noduli mici translucizi cu centrul opac şi noduli mai mari cazeificaţi cu periferia hemoragică. Experimentul făcut la animale cu nodulii cazeoşi a fost pozitiv.

2) Cîteva pustule mici la septul nazal, o uşoară scurgere din nas şi ganglionii laringeali indolori. Calul a fost maleinizat de 11 ori într-un interval de 3 luni, cu următoarele reacţiuni: f -)f, +, f t *R > 10 t^j t î ^ ? î ^ ^- I locul injecţiunii a apărut totdeauna o tumefacţiune mare. Deja după prima injecţiune se arată simptome de morvă. Calul fiind omorît, se constată la necropsie o mică ulceraţiune pe septul nazal, în sinusuri mai mult puroi cazeos, o tumoare mare ca un ou de porumbiţă, cazeoasa, hemoragică ; la suprafaţa pulmonului, numeroşi noduli pulmonari, translucizi, virulenţi.

3) Glanda limfatică submaxilară de mărimea unui ou de porumbiţă. Reacţiunea : f-)f. Calul a fost împuşcat şi la necropsie se constată în afară de glanda [foarte] suculentă şi hemoragică, o hepatizaţiune a vîrfului pulmonului, de mărimea unui pumn, cu abcese mari. Afară de aceasta, se mai găsesc mulţi noduli mici, ca un bob de mei, în parte cu o zonă hemoragică,

4) Abces al glandei submaxilare. Reacţiunea: j^r- în urma injecţiunii apar abcese mici la plicile labiale (colţurile botului). Calul a fost

omorît şi la necropsie se constată două ulceraţiuni profunde la nas. In pulmoni se găsesc în afară de numeroşi noduli de mărimea unui bob de mei pînă la mărimea unei alune, în parte cazeificaţi şi unele locuri mai mici, hepatizate. Bacilul morvei în cultură pură.

5) Scurgere seromucoasă. Reacţiunea : -)f,-)f. Calul a fost omorît şi la necropsie se constată cicatrice stelate pe sept, iar la stînga, o ulceraţiune mai mare cu baza pulpoasă purulentă. Numeroşi noduli miliari translucizi calcifiaţi în pulmoni şi ficat. Se cultivă bacilul morvei din unii noduli cu centrul cazeos.

6) t*''?! [Prezintă] abcese pe spate, cordoane limfatice, bacilii morvei în puroi. Nimic la nas. In pulmoni, numeroşi noduli recenţi şi cretificaţi. Noduli cretificaţi de mărimea unui bob de mazăre în ficat. Cultură pozitivă din nodulii pulmonari.

7) Calul tuşeşte şi prezintă o tumefiere a membrului posterior stîng. Reacţiunea: î>f<,Î0, !+• In urma injecţiunii apar simptomele morvei, mai cu seamă ulceraţiuni farcinoase. Ganglionii traheali sînt tumefiaţi, ulceraţiuni laringeale hemoragice. în ficat şi în splină se găsesc noduli cretacei. La suprafaţa splinei se constată o îngroşare plană a capsulei, dedesubtul căreia se află un ţesut gălbui, granulat şi hemoragie. Cultura pozitivă.

8) Rinoree fetidă verzuie din ambele nări. La stînga o uşoară tumefacţiune a ganglionilor. +, f0. Simptomele sînt mai pronunţate după injecţiune. Calul moare după cîteva zile şi la necropsie se constată mici ulceraţiuni ale septului nazal, numeroşi noduli miliari şi mai mari pînă la mărimea unui bob de mazăre, încapsulaţi şi înconjuraţi de o zonă hemoragică. Noduli cretacei în ficat. Cîteva infarcte hemoragice în splină. Cultură pozitivă.

9) Puţină rinoree griză. Uşoară tumefacţiune glandulară ; pe spate la dreapta, o tumoare dură, mobilă, aproape de mărimea unei piese de 5 lei[1]). Calul este omorît şi la necropsie se constată că tumoarea e formată în parte de un ţesut dur, în parte de un ţesut conjunctiv calcifiat. La septul nasului se văd unele eroziuni superficiale, în pulmoni se găsesc vreo zece noduli cărnoşi hemoragiei de mărimea unor alune, din care unii cu centrul gălbui, alţii sînt calcifiaţi în mijloc, slăninoşi la periferie şi cu o zonă hemoragică ; se mal văd foarte mulţi noduli miliari, în parte translucizi, în parte cu centrul ramolit. Din aceşti noduli se cultivă bacilul morvei.

10) Tumefierea membrului posterior stîng cu noduli ramoliţi în formă de furuncule şi cordoane limfatice. în urma maleinizării apar tumori, abcese, cordoane limfatice şi bacilul morvei. La necropsie se constată în pulmoni noduli [caracteristici] recenţi de mărimea unei nuci, cu pleurezie hemoragică, plastică, numeroşi noduli miliari în parte hemoragiei şi supuraţi, precum şi numeroşi noduli miliari cartilaginoşi; tot aşa şi în splină.

11) Rinoree fetidă, verzuie, bilaterală. O mică tumoare lobulată. f-X-? t-)f. însămînţările făcute din mucozităţile nazale au fost negative. La necropsie se constată eroziuni superficiale ale septului nazal şi mase cazeoase în sinus. în pulmoni, numeroşi noduli calcifiaţi de mărimea unui bob de mei ; sînt şi noduli cazeoşi, cîteodată cu zonă hemoragică. La suprafaţă se găsesc trei noduli recenţi, cărnoşi, hemoragiei, de mărimea unor alune, cu centrul galben, care dau însămînţări pozitive.

12) Rinoree seroaisă. Glandă mică indolentă. La sept o cicatrice stelată cu o zonă congestivă. Calul tuşeşte şi strănută. >(<, ?. însămînţările făcute din scurgerea nazală au rămas negative. Calul a fost omorît şi la necropsie s-au găsit ulceraţiuni mici la choane, în pulmoni numeroşi noduli miliari încapsulaţi, în parte calcifiaţi, cretacei, în parte cazeoşi, cu zonă hemoragică, şi unii noduli mai mari, cărnoşi, care au arătat prezenţa barilului morvei.

13) La membrul posterior stîng se află o tumoare difuză cu excoriaţiuni şi calozităţi. Calul a fost omorît după ce prezentase -)f, -)(-. La necropsie se constată o îngroşare a pleurei, sub care se găsesc noduli cretacei sau cazeoşi, cu periferia hemoragică, din care se cultivă bacilul morvei.

14) Ganglioni şi cicatrice mici la sept; f-)f. La necropsie se constată noduli mai mari şi mai mici cărnoşi, hemoragiei ; sînt şi noduli cretacei, cazeoşi sau translucizi. Din nodulii recenţi se fac însămînţări pozitive, în ficat s-au găsit noduli călcări.

15) Calul a slăbit repede, tuşeşte, epistaxis. La necropsie se constată ulceraţiuni şi cicatrice în trahee ; numeroşi noduli miliari şi mai mari, cărnoşi sau translucizi, cu centrul cazeos şi cu o zonă hemoragică. Plăci scleroase pe pleură, corespunzînd unor abcese mici sau unor caverne eomunicînd în parte cu bronhii mai mari. Afară de aceasta se mai observă o hepatizaţiune cu o infiltraţiune purulentă cu iocare circumscrise. în ficat se văd mai mulţi noduli cazeoşi cretacei cu periferia hemoragică. însămînţările au fost pozitive.

16) Scurgere nazală mucoasă bilaterală. Calul tuşeşte şi a slăbit niult. Din mucozităţile scurgerii nu s-a putut cultiva bacilul morvei. S-au făcut 4 injecţiuni într-un interval de o lună : -)f, -X-, t+, ?. La ne-

[1]) Diametru de 3V2 cm (N. R.).

cropsie se constată în trahee ulceraţiuni mici cu baza hemoragică ; în pulmoni numeroşi noduli miliari cretacei şi noduli mai mari cărnoşi cu centrul pulpos ramolit. însămînţările au fost pozitive.

17) Scurgere abundentă mucopurulentă din nas, din care însă nu şe poate cultiva bacilul morvei. O cicatrice la sept; Calul şchioapătă de un picior. Reacţiunea : t+,fO, 0. La necropsiile se constată în profunzimea septului ulceraţiuni întinse ; în pulmoni noduli de mărimea unui bob de mei sau mai mari, translucizi sau cazeoşi, cu zonă hemoragică, pe pleură ; plăci dure şi înăuntrul ei cretacei; infarcte în splină. însămînţările au fost pozitive.

18) Calul a slăbit repede, are febră şi cicatrice pe sept. După scăderea temperaturii, reacţiunea este t^• Calul a fost găsit mort după cîteva zile şi la necropsie se constată numai puţini noduli cărnoşi hemoragiei de mărimea unui bob de mazăre cu centrul cenuşiu ramolit. Nodulii miliari translucizi şi cretacei sînt în număr mic. însămînţări pozitive din nodulii recenţi.

19) Puţină scurgere mucoasă dintr-o nară şi un ganglion indolor. însămînţările făcute din mucozităţile nazale au fost negative. 0, 0. Reacţiunea locală a fost neînsemnată. La necropsie se constată numeroase ulceraţiuni în trahee, cu baza tumefiată. în pulmoni se găsesc numeroşi noduli miliari cu centrul ramolit, precum şi alţi noduli mai mari, cărnoşi, de culoare roşie închis, de asemenea cu centrul ramolit. Se observă şi caverne mici cu hepatizaţiuni şi cu o îngroşare gălbuie a pleurei. însămînţările >&u fost pozitive.

20) Rinoree mucoasă bilaterală. La dreapta o glandă mică. Calul tuşeşte şi a slăbit mult. Reacţiunea : >fc, f ^, 0, 0. Calul a fost omorît zece zile după cea din urmă injecţiune şi la necropsie s-au găsit în profunzimea septului noduli, precum şi o ulceraţiune mică. în pulmoni se constată noduli mai mari şi mai mici, cazeoşi şi cretacei, şi unele focare carnificate. Noduli cretacei în ficat. însămînţările făcute din nodulii cazeoşi au fost pozitive.

în aceste cazuri, simptomele n-au fost caracteristice şi scurgerea nazală n-a fost virulentă, aşa că reacţiunea pozitivă, care de regulă era asociată de o mare tumefacţiune locală, a contribuit la stabilirea diagnosticului. Caii au reacţionat, atît după metodul nostru, cît şi după procedeul lui Nocard, deşi în 2 cazuri caii încetaseră de a mai reacţiona şi într-un caz reacţiunea a fost 0. Cu toate acestea şi în aceste cazuri s-a putut constata existenţa unei morve virulente.

b) Caii care n-au prezentat simptome clinice de morvă, dar care au reacţionat şi în ale căror organe s-au găsit noduli morvoşi infecţioşi

Mai interesenate decît cazurile descrise, sînt acele cazuri care din punct de vedere clinic, n-au prezentat nici un simptom suspect şi în care animalele au fost omorîte, după ce li s-a făcut una sau mai multe injecţiuni care au dat reacţiunea pozitivă. în aceste cazuri s-au găsit cam vreo 20% noduli pulmonari infecţioşi. Vom descrie aici pe scurt 12 din aceste cazuri:

1) f>}<. Calul a fost omorît după 14 zile şi la necropsie se găseşte la vîrful pulmonului drept o hepatizaţiune de mărimea unui cap de copil, cu o cavernă care conţine o substanţă roşietică purulentă, cu noduli şi ulceraţiuni, care comunică cu bronhiile hiperemiCe, foarte dilatate. în alte părţi, pulmonul prezintă hepatizaţiuni analoge şi mai mulţi noduli miliari, eretafeei şi cazeoşi încapsulaţi. însămînţările făcute din nodulii cazeoşi au dat rezultate pozitive.

2) l^f. Mici ulceraţiuni pe trahee, cu baza hemoragică. în pulmoni, numeroşi noduli hemoragiei de mărimea unui bob de mazăre pînă la mărimea unei alune, ramoliţi la mijloc, de o culoare albă murdar. La vîrful pulmonului stîng, o hepatizaţiune cu noduli deşi şi cu cordoane limfatice. însămînţări pozitive.

3) f >|c. Ulceraţiuni pe trahee. Noduli miliari şi mai mari, translucizi sau recenţi, hemoragiei, cazeoşi şi încapsulaţi. La vîrful pulmonului stîng o hepatizaţiune cu numeroşi noduli cazeoşi. însămînţări pozitive.

•4) |>)<. în profunzimea nasului, noduli confluenţi. în pulmoni, numeroşi noduli mai mari de mărimea unui bob de mazăre pînă la mărimea unei alune, omogeni, hemoragiei, cîteodată cu centrul murdar, Sri, ramolit sau cazeos. Se mai văd numeroşi noduli miliari translucizi şi cretacei. Din nodulii recenţi s-au obţinut bacili virulenţi.

5) Calul tuşeşte. >^, >j<.Se găsesc alteraţiuni numai în pulmoni. 15 noduli mai mari hemoragiei, pînă la mărimea unei alune, puţini noduli miliari translucizi, în centru noduli cazeoşi. Noduli analogi în splină. Nodulii recenţi dau culturi virulente.

6) >j<, >j<. în pulmoni se găseşte un singur nodul translucid, de ttiarimea unui bob de mazăre, la mijloc cazeos, apoi un nodul miliar Şi- unul calcifiat. Ganglionii mediastinali sînt măriţi de volum, hemo-9ici, suculenţi, cu noduli mici foliculari. Cîţiva noduli calcifiaţi în ficat. în splină se găsesc 10 noduli de mărimea unei alune, cu centrul

cazeos, care dau însămînțări pozitive. In cazul acesta se vede că morva s-a localizat mai cu seamă în sistemul limfatic al splinei.

7) f >K. Cicatrice pe septul nazal. In pulmon puțini noduli miliari cu zonă hemoragică şi un nodul mai mare, cît o alună, hemoragie. Mai mulți noduli cretacei în ficat. Însămînțările au fost negative. Inoculările făcute la un cobai au dat morva caracteristică.

8) >(• Numeroşi noduli miliari translucizi cu zonă hemoragică în pulmoni. Un nodul de mărimea unui bob de mazăre cu centrul cazeos. Numeroşi noduli analogi în ficat, care dau culturi pozitive.

9) >(c, +, ?, , 0, ^ 0. Cicatrice în trahee. Puțini noduli miliari cretacei în pulmoni, apoi cîțiva noduli de mărimea unui bob de mazăre, cu centrul cazeos. însămînțările pozitive.

10) t*, *, t'> 0, 0, 0, 0, f Calul acesta a fost injectat de 10 ori în intervalul unei luni; încetase de a reacționa şi apoi a început să reacţioneze din nou. Cîteva cicatrice în septul nazal. în urmă, se dezvoltă o tumefiere a glandei submaxilare. Numeroşi noduli miliari cretacei şi translucizi, unii cu zonă hemoragică, precum şi unele infarcte recente, cîțiva noduili cretacei în ficat. însămînțări pozitive din infarcte.

11) >K. Numeroşi noduli miliari translucizi sau cretacei în pulmoni, precum şi unii noduli analogi de mărimea unui bob de mazăre. Un nodul analog în splină. Cobaiul inoculat prezintă o ulcerațiune morvoasă şi moare în urma morvei.

12) >K. Noduli translucizi cretacei, unii cu centrul cazeos, de mărimea unui bob de mei pînă la mărimea unui bob de mazăre. în ficat s-au găsit 4 noduli. însămînțările şi inoculațiuniile la animale, au dat rezultate- pozitive.

c) Caii care au reacționat, însă fără a avea noduli infecțioşi

Din contră, există numeroase cazuri, în care animalele care au reacționat au prezentat numeroşi noduli miliari cretacei, translucizi, încapsulați, cîteodată cu centrul cazeos. Adesea se observă şi noduli de mărimea unui bob de mazăre şi mai mari, duri, fibroşi, calcifiați-sau în parte cazeoşi, sau de consistența tencuielii. Noduli analogi s-au găsit şi în splină. Cu toate acestea, prezența bacililor morvei n-a putut fi dovedită nici prin examenul microscopic, nici prin culturi sau prin experiențele făcute pe animale. Vom aminti numai cîteva din aceste observațiuni :

1) >K. Numeroşi noduli miliari cretacei sau translucizi cu centrul cazeos. Numeroşi noduli analogi în ficat. Puţini noduli de mărimea unui bob de mazăre, neregulați, fibroşi, cu centrul cazeos sau de consistența tencuielii. Nu s-au găsit bacili.

2) f>fc. Puţini noduli cretacei pînă la mărimea unui bob de mazăre în pulmoni şi în ficat; în unele locuri, echimoze subpleurale.

3) >K. In pulmoni şi în ficat numeroşi noduli cretacei, în parte de consistența tencuielii, duri, fibroşi sau călcări, care se enuclează cu uşurință.

4) o o o >K. În pulmonul drept se observă un focar carnificat. în pulmoni noduli duri, cretacei sau fibroşi, cu centrul de consistența tencuielii, de mărimea unui bob de mazăre. îngroşarea circumscrisă galbenă a capsulei ficatului, dedesubtul căreia se vede un cordon dur în formă de spirală, probabil un vierme calcifiat.

5) >K, -X-, ^c. Cîteva depresiuni atrofice ale septului nazal şi cîțiva noduli, care corespund unor trombusuri superficiale. Numeroşi noduli miliari translucizi în pulmoni. în ficat se găsesc noduli de mărimea unui bob de mei pînă la mărimea unui bob de mazăre, cu centrul cazeos, care ici-colea, formează focare mai mari, avînd între ele țesutul hepatic în degenerare fibroasă.

6) Calul a fost maleinizat de 12 ori într-un interval de doi ami, prezentîînd următoarele reacțiuni: >K,>|<,>K,t t ^ j ^ ? ^ - Totodată a existat o uşoară reacțiune locală; Animalul a fost omorît şi la necropsie nu s-a găsit nici o leziune morvoasă numai în pulmoni s-au observat cîțiva noduli calcifiați şi alți cîțiva noduli mai mărişori, cu centrul ramolit sau de consistența tencuielii. însămînțările făcute din aceşti noduli au rămas negative.

7) Un alt cal a căpătat acelaşi număr de injecțiuni într-un interval tot aşa de lung. Animalul a fost omorît şi la necropsie s-au găsit numai noduli duri miliari şi ceva mai mari, în pulmoni.

8) Douăsprezece injecțiuni într-un an: ^, >K, >K, >(<, ?, 0, >K, >K, >fc, >fc, >(<. La necropsie s-au găsit numeroşi noduli calcifiați, din care nu s-a putut scoate bacilul morvei. Nodulii n-au prezentat de asemenea nici paraziți animali.

9) Treisprezece injecțiuni în doi ani : ^c, >|c, >fc, f, ?, ?, *h* sjc, o o o ^> ?. După mai multe injecțiuni, reacțiunea locală a fost considerabilă. La necropsie s-au găsit noduli calcifiați sau şi cazeoşi, mai mari sau mai mici, în care nu s-a constatat prezența bacilului Morvei.

10) Cinsprezece injecţiuni într-un interval de 34 luni î,^|c,•+,•?, ?, 0,0,+, >|<, >fc, ^. La necropsie se găsesc numai noduli calcifiaţi, miliari sau ceva mai mari, care nu conţineau bacili.

11) Patrusprezece injecţiuni în 34 luni :?, 0, ?, ?,0, ?,0, ^OjO, 0, o - f i h La necropsie se constată prezenţa unor noduli translucizi miliari sau de mărimea unui bob de mazăre, din care unii cu centrul de consistenţa tencuielii. Noduli miliari analogi în ficat. Prezenţa bacililor n-a iputut fi constatată în nici un fel.

Cercetările acestea ne arată că încercările lui Nocard şi eoncluziunile pe care le-a tras din experienţele sale, ruu sînt în stare să ne lămurească în mod îndestulător asupra însemnătăţii nodulilor. Nocard a arătat numai că atunci cînd caii au fost infectaţi în mod artificial, după un scurt timp, nodulii morvoşi se găsesc în pulmoni. Insă experienţele sale nu dovedesc că bacilii morvei pătrund din aparatul intestinal în cel respirator, avînd în vedere că deja *a priori* nu se poate exclude pătrunderea microbilor în căile aeriene superioare şi mai cu seamă că am putut dovedi originea bronhică a multor noduli morvoşi. Se înţelege că nu se poate nega posibilitatea ca nodulii să se formeze şi pe cale sanguină sau limfatică, un mod care e chiar sigur pentru anumite forme de noduli, mai cu seamă aceia în formă de infarcte. Experienţele lui Nocard au dovedit că nodulii aceştia sînt virulenţi, dar că mai tîrziu, cînd caii reacţionează, ei încetează de a fi virulenţi.

însă Nocard vrea să mai dovedească că toţi nodulii care se găsesc în pulmonii cailor ar fi de natură morvoasă, un fapt care nu rezultă din încercările sale. Tot aşa de puţin dovedită e afirmaţiunea sa, că nici unul din caii sănătoşi n-a avut noduli în pulmoni, deoarece nu se poate exclude posibilitatea ca un cal sănătos să posede noduli de diferite origini. De fapt am reuşit a provoca la cai nişte noduli pulmonari, care se aseamănă foarte mult cu nodulii morvoşi, atunci cînd le-am inoculat un bacii obţinut din produsele inflamatorii ale pulmonului tuberculos. Se ştie de altfel că există şi noduli datorită viermilor şi altor corpuri străine. Vederile lui Nocard sînt combătute mai cu seamă de constatarea noastră, că un număr de cai sănătoşi, care n-au reacţionat la maleină, au prezentat nu numai noduli fibroşi, ci şi noduli cu centrul ramolit a căror structură nu prea se deosebeşte de structura unor anumiţi noduli morvoşi. Desigur că

Nocard ar pretinde că aceşti cai au avut morvă şi s-au vindecat, ceea ce noi nu putem admite, avînd în vedere motivele dezvoltate mai sus.

Cercetările noastre au redus la justa lor valoare mai cu seamă două afirmaţiuni ale lui Nocard: d-sa crede că: 1) caii care reacţionează posedă în organismul lor totdeauna material virulent şi 2) caii care au reacţionat şi care au încetat de a mai reacţiona, sînt cu totul vindecaţi de morvă. Tocmai seriile din urmă ale cercetărilor noastre au arătat în mod lămurit că mai bine de jumătate din caii care au reacţionat în mod tipic pot prezenta noduli, însă nu material virulent. Deoarece însă o parte a încercărilor noastre arată că sîntem în stare a constata prezenţa pînă şi a materialului cu virulenţă micşorată, nu este permis a spune că rezultatele noastre ar fi datorate unor experienţe greşite; tot aşa s-ar putea pretinde că Nocard n-a procedat în mod minuţios, atunci cînd a afirmat că acei cai care n-au fnai reacţionat sînt vindecaţi de morvă. S-ar putea pretinde că No card n-a căutat îndestul, căci altfel ar mai fi găsit bacilii morvei în organismul..acestor animale. Trebuie însă ca în ştiinţa noastră să măsurăm cu o măsură egală, şi nu putem combate faptele bine stabilite, ipoteze mai mult sau mai puţin probabile. Ni se impune să fim foarte prudenţi şi critici, şi să spunem numai că, dacă s-ar fi examinat cu mai multă atenţiune, totuşi s-ar fii găsit poate bacilii morvei, rămînînd astfel mai rezervaţi în concluziile noastre. Nu corespunde însă metodei ştiinţifice, ca de hatîrul unei ipoteze, să afirmăm că trebuie să existe materialul virulent, atunci Cînd prin cercetări minuţioase am constatat contrariul.

E sigur că Nocard se înşeală şi atunci cînd afirmă că un cal, care a reacţionat şi a încetat de a mai reacţiona, e vindecat de morvă. Am văzut pînă acum un număr mare de observaţiuni, în care caii încetaseră de a mai reacţiona, pentru ca după scurt timp să reacţioneze din nou, sau unde, după ce nu se mai arăta nici o reacţiune, cînd £e injecta maleină — şi anume produsul Roux-Nocard — morva să devie manifestă. De aici rezultă în mod hotărît că [unii] cai pot înceta de a mai reacţiona şi cu toate acestea să posede în organismul tor germeni vii de morvă, pe cînd nu încape îndoială că marea majoritate a cailor care suferă de morvă latentă, şi care încetează de a mai reacţiona, sînt pe cale de vindecare sau chiar vindecaţi.

V. ÎNSEMNĂTATEA ÎNCETĂRII REACȚIUNII

Dintr-un număr de 6058 cazuri, au reacționat 2128 și dintre acestea, morva manifestă s-a constatat la 310, pe cînd caii rămași au încetat de a reacționa și au fost considerați ca vindecați exceptînd vreo 50 cai, care au foist jertfiți isau care au murit în urma unor alte afecțiuni.

In decursul unui timp mai lung — vreo 3 ani — în care au fost supuși maleinizării, adesea caii au încetat de a reacționa, pentru a reacționa din nou după un oarecare interval. Așa au reacționat prima dată 114 cai care n-au mai reacționat după 8—14 zile, un fapt care nu se poate explica prin vindecarea morvei, avînd în vedere numărul cel mare de cai și felul nodulilor care cer un timp mai lung pentru a se vindeca. La un număr de 147 cai la care s-au făcut mai multe maleinizări — pînă la 20 — am putut constata că reacțiunea tipică a trecut în una atipică sau că reacțiunea lipsea apoi cu totul, și la urma urmelor se putea observa din nou reacțiunea tipică. Am putut observa aceste manifestațiuni chiar în mod periodic, așa că nu e admisibil a susține, că ei au fost de atîtea ori vindecați în mod absolut de morvă și că apoi s-au îmbolnăvit din nou, cu toate măsurile de izolare. Trebuie însă să recunoaștem, că în acele cazuri, au existat în permanență reacțiuni tipice și atipice, pînă ce în fine, după mai mulți ani, morva devenise manifestă sau animalele au fost omorîte fără simptome clinice, dînd de obicei, nu s-a găsit material virulent în organismul acestora din urmă. Pe cînd la 292 cai care au prezentat în urmă reacțiunea, morva devenise manifestă, s-a putut observa aparițiunea morvei și la 18 cai, care înicetaseră de a mai reacționa. Vom reproduce în paginile următoare o parte din aceste experiențe.

Vom aminti însă cazurile descrise pînă acuma, în care animalele, după ce au fost malekiizate de două ori de-a rîndul, au reacționat o dată, iar a doua oară nu, și care totuși au fost constatate că sînt morvoase. Asupra acestor cazuri ne propunem a reveni mai la vale.

Vom descrie mai întîi reacțiunile unor cai care au fost în atingere cu caii morvoși și care, după un timp oarecare, au încetat de a mai reacționa, răminînd sănătoși :

Trei injecțiuni
1) *, * E, 0.
2) ?, 0, 0.
3) *,o,o.
4) 0.

Patru injecțiuni . . 5) +, + M>°-
6) f +*»* >°"
7) 4, * >t<> > °-
8) *, * >° '°'
9) +, -* >° '°'
10) +, + , 0 > °-
11) *, + , ° » °-
12) *, •* »° '°;
13) +, + , 0 ,
14) +, + , ** > °;
15) o,** , 0* , 0 E -
16) *, ^ , ° '°-
17) ,<>* > "
18) +, »° ''
19) +, +* , +F >°*-
20) +, +* , 0* ^
21) +, 0 , * , 0.
22) , '
23) 0, ? , 0 , 0,
24) +, 0, 0* ! , 0.

Cinci injecțiuni . . . . 25 I +* ,(1),(1M(»M<>.
Șase injecțiuni . . . . ^'
(făcute într-un interval de șase ^ ^ ^ ^ ^
săptămîni) *' *, *F , 0> °> ?-

« în cele observate înainte, s-a putut în .cazurile acestea ca și m c animaile să reacțio- constata că maleină Foth care.de^ altfel fa ^ mor neze într-un mod mai puternic, face ca mj

Șapte injecțiuni . . . ! {29) +, *, * > ** > °'°'°
(făcute în 3 luni) l- , ^ p o,0,0.

„ 3 luni ^ , ț,0,0,0.

- 2V.„ 33 34 ^ +,*,*,(!),o. ^'°'°-

Opt injecțiuni . . . . 37) *, ;\°'°,') (•)
(făcute în 1 1/* lună) ^8) *, *F , +> +' +' M '' "*

Opt injecţiuni . . • • • .(39) o, o,,)-
(făcute în 3 luna)

Nouă injecţiuni . • • • • Ho) +,**,*»,<>*, !»,(!);₀;o.
(făcute în 2 luni) 41) *.*,*,*,*,*,*,+,(f)

42) f>*,*,-f,+,*,i,0,0.°

Zece injecţiuni (făcute în 2 luni) ^ + ^^^: n) K o : o , o .

(ᵁ¹ t'*'*'*»*»î,;,;,(f),o.

făcute în 1V₂ lună

° ° Q o o o

ⁱ⁶⁾ ^'*'*'*» *»*,*,(»), f,0.

' '; + *, *, ?, ?, o, (?),(!).

"⁴⁸⁾ 0,0, !,o,o,(*)»

Unspreze injecţiuni ⁴⁹> * , * ᴱ , * , ? , f, v(!)>o
(făcute în 6 luni)

5°) *>+,**,*,!,*,»,?,f,(?))o.

°¹) *,*ᴱ,*,*,*,(?) ,

făcute în 4 luni

52) *»*,*,*,*,*,(!),(î),T₆,î,o.

" 2 ti

•64) *, *, *, *, ,°*; i^.;,,°

o , o , (»), o.
0 O © ₒ

Treisprezece injecţiuni . • • 55) +,+*, ?, *»,o,!»,o,(î) o
0, 0, 0. ' '

(făcute în 2V₄ luni)

56) *,*M,!ᴮ,MV,M,o,o,o,o.

Patrusprezece injecţiuni

% ? o , ° o , ° o . ᴳ ⁰ ᴳ ᴳ ᴳ ⁰
o . .

Cincisprezece injecţiuni

», », o, o, o. ° ° ° ° °
o o o

(făcute în 2V₄ luni)

59) *>*,*,*,*,*,(?),(?), 0,

*> (*), o, o, o,°o. ° ° °
° o . . .

Şasesprezece injecţiuni • •⁶°) *,t*,*,*,*,*,+,f', » *
(făcute în 3 luni) ',('), 0,0,0,0.

Şaptesprezece injecţiuni . 61) *,*,*,*>î+,4-,+,
(făcute în 3V4 luni) !, ?, o,o, o,o,o, 0.

Optsprezece injecţiuni 62) ÎJ ^J^,^,^,^,-}"?^?^}
(făcute în 3V2 luni) *, ?, o, o, o, o, o, o, 0.

Nouăsprezece injecţiuni . 63) *,*=,*, ?,*,?,*,o,?,fo,tî,
(făcute în 8 luni) 0, *,o, 1, ?, o,o,o.

Douăzeci şi una injecţiuni 64) *, 1, *, ?, t,o,
t», ?ᶠ,0, 0,?ᶠ,0,F,0,0,0,0.

(făcute în 8 luni) 65) *, *ᴮ, 0, !*,?,
?ᶠ,0, ?ᶠ, (!), f',6,0,0,0,0.

Douăzeci şi trei injecţiuni 66) -f-?>K"j>K?>£?>K? j^t>>^?^j^,
(făcute în 10 luni) (?), (»),*», », *», ?, 0, o,
(?),0,0, o,*.

Ultimul cal a fost omorît după cîteva luni, constatîndu-Se că septul nazal a fost tumefiat, cu cîteva eroziuni mici; în pulmoni s-au găsit numeroşi noduli duri, miliari şi pînă la mărimea unui bob de mei, cu centrul cretaceu sau de consistenţa tencuielii; cîţiva noduli analogi se găsesc în ficat şi în splină, La vîrful stîng al pulmonului se observă trei noduli cu centrul cazeos sau de consistenţa tencuielii, însămânţările şi injecţiunile făcute la animale au rămas negative.

Patruzeci şi trei injecţiuni . 67) >Kᴿ, >K.>K,>K,>K,?j?,0,>K,?,?,
(»)ᴮ,f,(»),o,(»),+,(n,o,0,0,0
(făcute în 12 luni) 0,0,0, ?,(»)>+*, o, 0,0, +*, 0.
0, 0,0, 0, (t), 0, (T), o,(1), 0.

Calul acesta a fost tratat în cele din urmă cu doze crescînde de aialeină; mai cu seamă cele din urmă 11 injecţiuni s-au început cu doza obişnuită de 0,03, ajungînd pînă la doze care au trecut peste 0,8, fără ca în urma acestor injecţiuni să fi apărut o reacţiune tipică. Păcîndu-ise apoi din nou injecţiuni cu doza normală, calul a încetat de a mai reacţiona. E interesant că în acest caz reacţiunea a apărut din nou de patru ori spre a dispare apoi cu încetul.

Un alt cal, tratat de asemenea cu doze crescînde, prezenta oarecare simptome suspecte, precum era scurgerea mucoasă din nas şi o glandă indoloră mobilă de mărimea unei alune la stînga. Intr-un in-

terval de 11 luni, animalul a căpătat 37 injecţiuni, dînd următorul rezultat :

68) *, +, 0, (î), *, 0, 0, 0, 0, 0, !,
0, 0, 0, 0,0, 0,0, t?, ÎO, f.
o, ?, o, 0, o, o, 0, 0, 0, 0,
0, 0, 0, 0,. 0, 0.

Şi în cazul acesta, reacţiunea a apărut din nou de mai multe ori, dispărînd în urmă. In decursul injecţiilor au dispărut şi simptomele suspecte, spre a se ivi din nou la injecţiunea a unsprezecea : la a douăzecea au dispărut cu totul. Ivirea simptomelor suspecte n-a fost asociată de nici un fel de reacţiune. In cele din urmă 10 injecţiuni, doza normală de 0,03 a fost augmentată la 1,2, fără ca să se fi ivit reacţiunea ; reacţiunea locală însă a fost foarte mare în urma dozelor mari injectate, ceea ce probează din nou inferioritatea acestei reacţiuni faţă de cea termică.

VI. DESPRE REACŢIUNEA CAILOR CARE SUFERĂ DE ALTE BOALE ŞI NU DE MORVĂ

Se ştie că şi alţi cai bolnavi nu sînt cu totul insensibili faţă de injecţiunile de maleină ; s-au publicat numeroase cazuri în care caii care suferă de buba mînzului, de emfizem etc, au prezentat reacţiuni ca şi caii morvoşi. Totodată însă autorii au accentuat asupra faptului că, în astfel de cazuri reacţiunea e deosebită, mai cu seamă nu poate fi tipică, tumefacţiunea locală e şi ea în astfel de împrejurări mai puţin caracteristică. Numai Schindelka aminteşte că la emfizem se observă reacţiuni care s-ar putea confunda cu reacţiunile morvei. Din cercetările făcute de comisiunea instituită pentru studiul maleinei şi rezumate de dl. Russi Ţveatcov, putem reproduce următoarele :

1) Cal cu hidrotorace şi cu temperatură subfebrilă. t — La necropsie se constată o pleurezie cronică, însă la suprafaţa pulmonului noduli miliari duri şi în parte calcifiaţi.

2) Cal cu rinoree mucopurulentă, verzuie, fetidă. Cracmente şi respiraţiune amforică. în mai multe locuri, matitate. 0,0,0. însămînţările şi experienţele făcute la animale au rămas negative. La necropsie se constată că mucoasa nazală e puţin injectată şi pigmentată ; în cavitatea pleurală sa-u găsit peste 20 litri de lichid limpede ; pulmonul prezintă la stînga un focar hepatizat de mărimea unui cap de adult, cu o cavernă de mărimea pumnului umplută cu puroi fetid şi cu peretele hemoragie ; un mic focar asemănător la dreapta. însămînţările au rămas negative.

3) Cal cu buba mînzului -+i t^? (•)• însămînţările n-au dezvoltat bacilii morvei, ci numai streptococi.

4) Cal cu buba mînzului. î?,(?) Streptococi. Vindecare.
5) „ \ W)
6) „ ?>? " "
8) „ f > ° -
9) „ ?,(?),0.
10) -ti
11)
12) r 9r
13) Cal cu anghina gravă şi asfixie. ^0 " "
14) Cal cu buba mînzului rf
15) „ ^
16) (?)

17) Scurgere nazală mucopurulentă, fără miros fetid. La stînga glandă fluctuentă. Cicatrice mici pe septul nazal.J, •. Calul a fost omorît şi la necropsie se constată că în septul nazal nu se găsesc nici ulceraţiuni, nici noduli ; noduli mici cretacei (fibro-calcari), care se enucleează uşor, se găsesc în pulmoni şi în ficat ; în glandele mărite de volum se găsesc focare purulente, în sinusuri, puroi.

18) Uşoară scurgere nazală seromucoasă şi o glandă mică indoloră. Temperatura subfebrilă. Matitate considerabilă în regiunea cordului. î->î(-)?ÎOjt->t-?Î0>Î(•) La necropsie nu se găsesc noduli în căile respiratoare. Pericardită cu degenerarea muşchiului inimii, focare carnificate întinse în pulmoni. însămînţările şi experienţele făcute la animale au rămas negative.

19) Rinoree bilaterală seromucoasă verzuie foarte fetidă, glandă indoloră. J0, f0, |0, |0, |0. Numeroşi polipi nazali ; cîţiva noduli călcări fibroşi de forma mărgăritarului, în ficat.

20) Cal cu emfizem. 0,(î)
21) „ „ ţf t('),0

Precum vedem, n-am putut «constata vreo reacţiune caracteristică în nici unul din aceste cazuri, în care era vorba de alte boale şi nu de morvă. Chiar după criteriile lui Nocard, nici unul din aceşti cai n-ar fi putut fi declarat morvos ; nici caii cu emfizemul destul de înaintat n-au dat vreo reacţiune caracteristică. Cazurile acestea însă ne arată totodată, că trebuie să ne ţinem strict de unele criterii cînd voim să judecăm valoarea reacţiunii ; nu ajunge nici creşterea considerabilă a temperaturii, nici vreo reacţiune mică locală, spre a putea pune diagnosticul morvei. Mai cu deosebire interesante sînt unele cazuri, în care a existat o scurgere nazală suspectă şi o tumefacţiune a ganglionilor, fără ca reacţiunea sau necropsia să fi indicat existenţa morvei. Ba, ici colea, s-au găsit şi noduli calcifiaţi în pulmoni şi în ficat, care în nici un caz nu sînt caracteristici pentru morvă. Aceste cazuri confirmă totodată justa deosebire între reacţiunea tipică adevărată sau mare şi tipul mic, sau între atipia mare şi cea mică, care e adevărat că se observă adesea în unele cazuri de morvă, dar care nu sînt destul de caracteristice.

Mai avem de notat că în nici unul din aceste cazuri nu s-a observat reacţiunea tipică mică, deşi nici aceasta nu este caracteristică pentru morvă. In numeroasele noastre experienţe am putut constata că reacţiunea tipică mică se observă cîteodată şi la caii sănătoşi.

VII. INFLUENŢA MALEINEI ASUPRA PROCESULUI MORVEI ŞI ASUPRA ORGANISMULUI CAILOR

Pînă acum ne-am ocupat cu reacţiunea maleinei ca mijloc de diagnostic al morvei. însă din experienţele noastre numeroase reiese că maleină este în stare a influenţa într-o anumită direcţiune atît organismul cailor sănătoşi, cît şi al celor bolnavi. Pe noi ne interesează mai cu seamă întrebarea, dacă, şi întrucît» substanţa aceasta specifică ar putea fi întrebuinţată pentru combaterea morvei.

Am afirmat că maleină poate contribui la vindecarea boalei ; alţii cred că s-ar putea imuniza caii împotriva răpciugii prin întrebuinţarea mafleiinei ; Nocard, în fine, pretinde că prin inoculaţiunile repetate de maleină, organismul cailor s-ar putea face mai puţin sensibil faţă de efectele maleinei.

în ceea ce priveşte primul punct, am arătat în comunicările noastre anterioare că, în adevăr, reuşim a grăbi vindecarea unor cobai morvoşi sau cel puţin să atenuăm efectele bacililor morvei, atunci

cînd întrebuinţăm doze ereseiînde de maleină. Putem de asemenea afirma că prin creşterea treptată a dozelor ce se injectează, obişnuim animalele a suporta doze mari, mortale, fără însă ca serul acestor animale să capete însemnate proprietăţi antitoxice. Animalele se pot de asemenea prepara în contra acţiunii bacililor morţi, însă fără a obţine un ser bactericid. S-a putut observa (A. Babeş) că la cal şi măgari, morva manifestă se vindecă după un interval de luni şi de ani, atunci cînd animalele au fost tratate în timpul acesta cu maleină în doze crescînde. Este adevărat că pînă la un punct oarecare, ne putem întreba dacă nu cumva animalele acestea s-ar fi vindecat şi făr/ă întrebuinţarea maleinei, după ce în numeroase alte cazuri, pre'cum am văzut, animalele morvoase încetează de a mai reacţiona periodic sau definitiv, fără ca această dispariţiune a reacţiunii să corespundă vindecării procesului morvos.

Dacă presupunem că fiecare cal care reacţionează e morvos şi vedem în urmă că mai toţi aceşti cai, după ce au căpătat mai multe injecţiuni de maleină, încetează de a mai reacţiona, nu ne putem sustrage impresiunii că maleină a putut contribui la vindecarea morvei latente. Dacă însă dimpotrivă, admitem că majoritatea cailor care reacţionează nu skit morvoşi sau că au fost cel mult morvoşi înainte, trebuie ca dispariţiunea reacţiunii să fie interpretată în alt mod. Deoarece în numeroase cazuri am arătat că cea mai mare parte a cailor care reacţionează nu mai posedă în organismul lor material virulent, se înţelege că aici nu mai putem vorbi de vindecarea morvei.

Cu totul altfel stau lucrurile în cazurile în care caii care prezintă morva manifestă au fost trataţi un timp oarecare cu maleină. Trebuie să deosebim între injecţiunile făcute, [acele] cu doze obişnuite şi acele cu doze mai crescînde. Am putut constata influenţa dozelor crescînde asupra sensibilităţii organismului faţă de reacţiune şi asupra vindecării morvei. Cazurile numeroase notate mai sus ne arată, că, atunci cînd îu cursul inoculaţiunilor se întrebuinţează o maleină mai *forte,* reacţiunea următoare e de obicei mai slabă sau nu apare de fel. Tot aşa am văzut că [acei] cai care au reacţionat mai multe luni de-a rîndul atunci cînd li se injectează doze crescînde, încetează a mai reacţiona Ia doza obişnuită.

Prin urmare, nu mai încape îndoială că atunci cînd se injectează doze crescînde, se înlătură sensibilitatea animalelor faţă de toxină. fre întrebăm numai, cărei împrejurări se datoreşte acest fapt, mai c seamă dacă atunci cînd încetează reacţiunea, se influenţează în bin Procesul morvos. Lucrul acesta îl putem presupune a *priori,* deoarec

maleină este un produs toxic al bacililor morvei ; organismul care nu mai reaciţonează atunci cînd se incorporează maleină, se înţelege că va fi rezistent şi faţă de produsul bacililor aflaţi chiar înăuntrul său. Cu toate acestea, bacilii morvei aflaţi în organism rămîn în viaţă, putînd din nou să devie activi, îndată ce rezistenţa dobîndită a organ4§rnului a slăbit puţin, ceea ce nu cere tocmai mult timp. Am văzut că se poate lua drept regulă, că animalele încetează de a mai reacţiona după ce li s-a făcut o serie de injecţiuni, pentru ca după cîteva săptămîni sau luni să devină din nou sensibile faţă de maleină. Această manifestaţiune se observă plnă şi la animalele cu morvă manifestă.

Această constatare se poate utiliza fără îndoială pentru terapia morvei, fără însă a nutri speranţe prea mari, deoarece am văzut că adesea caii morvoşi nu reacţionează sau încetează de a reacţiona şi cu toate acestea morva nu prezintă tendinţă de vindecare. In unele cazuri, morva manifestă s-a arătat pînă şi la animalele care n-au prezentat nici un simptom de morvă, şi aceasta după ce nu se mai producea nici o reacţiune in urma maleinizării. De aici rezultă că îri procesul morvos se ivesc vătămări aile organismului care nu pot fi influenţate de injecţiunile cu maleină. E însă sigur că în cazurile în care morva prezintă un decurs lent sau latent şi în care bacilul morvei se manifestă probabil numai prin prepararea şi înmagazinarea unor substanţe solubile, procesul morvos poate fi influenţat în mod favorabil prin injecţiunile de maleină.

O a doua chestiune importantă e aceea relativă la specificitatea reacţiunii. Din momentul în care, cu toate că maleină provoacă o reacţiune caracteristică, nu găsim cu absolută siguranţă materialul morvos în organismul animalelor inoculate, urmează să ne întrebăm care poate fi valoarea reacţiunii datorită maleinei. Cred că nu greşesc cînd afirm, că şi în aceste cazuri a existat morva, dar că rămîn apoi în organismul animalelor numai produsele barilului morvei care dau reacţiunea. E drept că s-a dovedit că aceste substanţe nu sînt reprezentate numai [de] maleină, căci caii injectaţi prealabil cu maleină au reacţionat şi în urma injecţiunilor ulterioare. Pe de altă parte s-a constatat din cercetările lui Semmer, Nocard şi ale noastre, că organismul prezintă o reacţiune puternică faţă de maleină, cîteva ore sau zile în urma infecţiunii cu bacilii morvei. Faţă cu această constatare, putem admite instrucţiunile belgiene care afirmă că într-un grajd infectat, numai cîteva săptămîni după infectare, caii ar reacţiona la maleină. Chiar dacă reacţiunea nu e datorită bacililor morvei, totuşi nu încape îndoială că e necesar ca organismul să fie influenţat dinainte prin aceşti bacili spre a da la urmă reacţiunea aceasta. Faptul însă că reacţiunea nu s-a observat la mulţi cai morvoşi, ne arată că nu bacilii singuri, ci anume produse ale schimbului nutritiv al organismului influenţat de bacili sînt motivul principal în ivirea reacţiunii.

De altfel ne-am putea îndoi, dacă reacţiunea maleinei prezintă vreo specificitate oarecare, aşa cum o face Schiitz şi încă cîţiva alţi autori germani. In faţa acestei atitudini trebuie să admitem că, precum am văzut în expunerile de mai sus, caii morvoşi — cu mici excepţiuni care se pot explica în mod raţional — prezintă totdeauna reacţiunea, pe cînd caii sănătoşi, fără noduli suspecţi, de obicei nu reacţionează. Dacă însă se procedează în modul cum a procedat Schiitz, anume, măsurlnd temperatura numai o zi sau o zi şi jumătate, mulţumindu-se cu o ascensiune termică de 1—1°,5 şi neglijînd cu totul reacţiunea locală, atunci e firesc să obţinem rezultate care nu se pot utiliza în nici un fel. Acelaşi lucru se întîmplă atunci cînd nu îngrijim ca animalele, înainte de a fi morvinizate, să nu fie expuse oboselii, intemperiilor şi insuficienţei alimentare.

Specificitatea reacţiunii consistă tocmai în complexitatea caracterelor indicate mai sus şi ar fi greşit, de pildă, a admite că numai reacţiunea locală ar fi specifică, deoarece am arătat într-o serie de cazuri, că dozele mari, de 10—20 ori mai mari decît doza obişnuită, injectate unor cai sănătoşi, nu provoacă de obicei nici o ascensiune termică tipică, dar pricinuiesc o tumefacţiune locală foarte considerabilă. Tumefacţiunea locală singură nu poate fi caracteristică şi dintr-un alt punct de vedere ; ea poate fi datorită unor impurităţi accidentale ale maleinei sau ale seringii.

Din aceste motive ar trebui ca toate lucrările publicate pînă acum asupra maleinei să fie supuse unui control sever ştiinţific. Interpretaţiunea reacţiunii nu trebuie să se facă în mod schematic, deoarece tocmai lipsa controlului, precum şi schematizarea, au fost cauza rezultatelor greşit comentate ale lui Nocard. Totdeauna reacţiunea maleinei trebuie ea însăşi controlată printr-o a doua reacţiune de maleină; de-abia în urmă, ne putem pronunţa asupra diagnosticului. Dacă Nocard ar fi făcut acest control, el n-ar fi afirmat că o injecţiune ar influenţa pe cealaltă ; cercetările noastre numeroase au arătat că acest lucru nu se întîmplă, atunci cînd de la o injecţiune pină la cealaltă trece un interval de cel puţin 8 zile. Şi tot controlul l-ar fi împiedicat pe Nocard de a afirma că, în cazurile în care nu se mai iveşte ^acţiunea, morva este vindecată. Credinţa aceasta este absolut greşită.

Cum putem însă explica dispariţiunea reacţiunii ? Precum am amintit mai sus, cercetările noastre ne arată că manifestaţiunea aceasta nu indică dispariţiunea procesului morvos, ci producerea unei stări în care nu se mai formează substanţele de prezenţa cărora e legată ivirea reacţiunii. Substanţele acestea nu se mai formează în cazurile în care morva e vindecată, ca şi în acele cazuri în care bacilul a ajuns la o oprire in activitatea sa — un stadiu care, fără îndoială, ne face să bănuim sfîrşitul său apropiat. Atunci cînd prin injecţiuni crescînde de maleină grăbim sosirea acestui moment de oprire în funcţionarea barilului, aceste injecţiuni ne arată neapărat că prin acest procedeu grăbim şi vindecarea cailor. Opiniunea mea este deci, că inocularea cu doze crescînde de maleină, pînă ce doza obişnuită nu mai dă reacţiunea, formează tratamentul cel mai raţional al cailor suspecţi de morvă cu reacţiunea tipică ; el se poate face într-un interval de 1—2 luni. Insă dispariţiunea reacţiunii, obţinută pe această cale, nu ne indică vindecarea definitivă, deoarece în unele cazuri reacţiunea, după un timp oarecare, a apărut din nou.

în general trebuie să admitem că la cai există o *morvă cronică latentă cu un curs periodic,* deoarece de regulă, caii care au fost maleinizaţi mai mulţi ani de-a rîndul încetează de a reacţiona în mod periodic şi devin adesea tot mereu din nou sensibili faţă de maleină.

Cercetările noastre au dovedit că inoculaţiunile repetate cu dozele obişnuite de maleină nu dau animalelor nici un grad de *imunitate* / observaţiunile făcute asupra unui număr de 17 cai care n-au prezentat nici un simptom de morvă şi care au fost injectaţi cu maleină, întăresc această afirmaţiune a noastră, deoarece după un timp oarecare, mai lung sau mai scurt, animalele au devenit morvoase, din care cauză au şi murit; cei 11 dintîi încetaseră de a mai prezenta' reacţiunea, pe dînd cei 6 din urmă au tot reacţionat pînă la urmă.

Injecţiuni făcute			Morva manifestă apare după
în 6 luni:	1)	>|c, >|c, >(c.	IV. luni
	2)	*, f?, f*, t?.	
	3)	î°+, fO, f°+, fO. (o o o o)	1 lună
	4)	?, +, i	
	5)	*, P. +•	
„ 3	6)	*, ft, Î-K	
	7)	*, ?.	1 luni
	8)	*, 0, 0.	2
	9)	*, *, !?•	3

Injecţiuni făcute			Morva manifestă apare după
	10)	t*> t°	1 lună
în 11 luni	11)	f,o, o, t?, to, *,0.	
	12)	>jc>)<>)<>(< f>|< f?. I*.	I'/, luni
.. 3 „	13)	+, *, t*-	3 „
	14)	*, î*, t*« (o o o)	IV2 „
	15)	0, +, +, >k. >k.	1 lună
	16)	*j *, *, *, *•	1 „
	17)	?, î, +,(?), 0,	2 luni

Partea cea mai grea a chestiunii asupra specificităţii reacţiunii maleinei e aceea care se referă la natura nodulilor găsiţi la caii care au reacţionat. In această privinţă nu se pot întrebuinţa experienţele lui Schiitz, deoarece am văzut că autorul acesta nu procedează în aşa mod spre a obţine o reacţiune tipică şi deci nu poate afirma că un cal care reacţionează în mod tipic prezintă noduli morvoşi sau noduli nemorvoşi. Nu putem vorbi de o reacţiune numai pe baza temperaturii de peste 40°, pe care o prezintă unii cai. Atunci cînd ascensiunea termică nu apare şi în ziua următoare, e semn că avem o reacţiune atipică, care nu pledează nici pentru, nici contra diagnosticului de morvă. Prin stabilirea reacţiunii tipice, cred că în multe cazuri de morvă, comisiunea noastră a indicat în mod precis marginile specificităţii reacţiunii datorite maleinei. Dacă însă Schiitz n-a obţinut reacţiunea tipică, atunci nici examenul nodulilor nu este în stare să ne lămurească asupra valorii reacţiunii maleinei. Numai în al doilea rînd vine obiecţiunea care o facem încercărilor lui Sehutz, anume că de obicei autorul acesta n-a examinat virulenţa acestor noduli. Din această pricină nu vom ţine seamă de opiniunea lui Schiitz asupra nodurilor şi ne vom mulţumi numai cu constatările lui Nocard şi ale noastre.

Nocard şi noi înşine am constatat că, în cazurile de infecţiune morvoasă, de cele mai multe ori pulmonii şi ficatul sînt plini de noduli pe cînd numai la un procent mic de cai sănătoşi se găsesc noduli puţin [numeroşi]. Este deci mai presus de orice îndoială că cea mai mare parte a acestor noduli este de origine morvoasă. Şi deoarece am constatat că, la animale morvoase, nodulii se calcifiază cu timpul, aşa ˁă la animalele vindecate se găsesc noduli calcifiaţi în număr mare, se înţelege că nu putem afirma că nodulii morvoşi nu se calcifiază şi că cei calcifiaţi nu sînt de origine morvoasă. însă mai avem şi un alt fapt pozitiv, care dovedeşte contrariul, deoarece putem urmări

toate etajele de tranziţie a nodulilor cazeoşi, în cazeo-caleari şi în cretacei, pe lîngă faptul ca mulţi noduli călcări mai posedă în interiorul lor material virulent. Desigur admit şi eu că mulţi noduli călcări nu sînt de natură morvoasă, precum au dovedit cercetările lui Schiitz şi Olt

Cercetările noastre au arătat că raportul dintre noduli şi reacţiunea maleinei se prezintă în modul următor : atunci cînd reacţiunea tipică completă se observă la caii care par a fi sănătoşi, ea corespunde unei morve ascunse a căilor aeriene superioare sau prezenţei unor noduli de origine morvoasă. In cazul dintîi avem de obicei temperatura subfebrilă. In toate aceste cazuri, reacţiunea tipică poate să alterneze cu una atipică, însă numai reacţiunea tipică e caracteristică pentru morvă. Cîteodată tumefacţiunea locală este neînsemnată, ceea ce însă nu poate fi utilizat împotriva diagnosticului morvei; de obicei injecţiunea de control dă o reacţiune locală mai mare, în genere reacţiunea însăşi variază după individ. La toţi caii care reacţionează în mod tipic se găsesc ori ulceraţiuni morvoase ascunse sau de obicei numeroşi noduli în pulmoni şi ficat Se poate ca unii din aceşti noduli să nu fie de natură morvoasă unii vor fi calcifiaţi şi cu totul inactivi, însă pe lîngă aceştia se găsesc totdeauna noduli, care conţin un ţesut viu, noduli care nu prezintă totdeauna caracterele histologice ale nodulilor morvoşi, despre care însă nu se poate afirma că originea lor ar fi datorită unei alte cauze şi nu morvei. Natura morvoasă a acestor cazuri, în [proporţie de] 20%, a putut fi dovedită atît prin însămînţări cît şi prin experienţe pe animale. In cazurile în care, cu toate că s-a făcut un examen minuţios, natura morvoasă a nodulilor n-a putut fi stabilită, putem presupune că nodulii nu conţin material virulent, adică bacili vii, însă conţin substanţe care, fiind datorite bacililor morvei, provoacă reacţiunea.

VIII. CONCLUZIUNI

Din cercetările noastre numeroase reiese că :

1) Substanţele mai mult sau mai puţin toxice, extrase din culturile de morvă după procedeul preparării tubercuiinei, provoacă o reacţiune specifică la animalele afectate de morvă. Dintr-un număr de peste 7000 de cai, au reacţionat mai bine de 90% din caii cu morvă manifestă şi mai bine de 30% din caii care au venit în atingere cu caii morvoşi şi numai 1—2% din caii aflaţi în grajduri necontaminate.

2) Acţiunea specifică se manifestă numai atunci cînd, în anumite condiţiuni, se injectează anumite cantităţi din această substanţă. Numai un anumit traseu termic — ascensiunea bruscă a temperatul 6—8 ceasuri după injecţiune cel puţin cu 2° şi peste 40° şi reapariţiunea acestui fenomen în ziua următoare — asociat cu o reacţiune locală pronunţată, se pot considera drept reacţiune caracteristică. Faptul că la injecţiunile repetate, tipul acesta alternează cu aţipii, ba rareori [chiar] cu absenţa totală a reacţiunii, nu scade valoarea acesteia. Reacţiunea va deveni şi mai sigură, repetindu-se după o a doua injecţiune făcută 8—14 zile după cea dintîi.

3) Atunci cînd de la o injecţiune pînă la cealaltă a trecut un interval, oarecare — de vreo 8 zile — temperatura subfebrilă premergătoare sau reacţiunile anterioare, nu întunecă rezultatele irijecţiunilor ulterioare. Nu în toate cazurile încetarea reacţiunii însemnează vindecarea morvei, deoarece reacţiunea apare din nou sau morva devine manifestă după dispariţiunea reacţiunii. In orice caz însă, încetarea reacţiunii ne arată o tendinţă spre vindecare ; această tendinţă se poate accelera în mod considerabil prin injecţiuni sistematice de maleină în doze crescînde.

4) La caii care prezintă reacţiunea tipică, găsim sau morva manifestă sau morva ascunsă a căilor aeriene superioare, sau în fine noduli în pulmoni şi ficat Numai în cazurile în care animalele prezintă febră sau au fost lăsate fără hrană, şi numai foarte rar în alte împrejurări, reacţiunea nu se observă chiar atunci cînd animalele suferă de morvă.

5) Din cercetările noastre rezultă că nodulii aceştia, în cea -filai mare parte, îşi au originea în bacilii care pătrund în căile respiratoare ; secreţiunea morvoasă perforează bronhiile cele mai mici, provocînd astfel formarea unui nodul miliar sau mai mare. Numai în rîndul al doilea, avem de-a face cu infecţiunea venită prin tractusul intestinal; în cazul acesta din urmă, leziunile mai pronunţate rezidă mai cu seamă în ganglionii limfatici şi în organele vecine cu acest aparat. Vedem dar, că cei mai mulţi noduli miliari sînt de natură bronhică. Aceşti noduli mici se pot calcifia. Mai cu seamă nodulii care s-ar putea denumi parenchimatoşi, capătă adesea o dimensiune mai mare, prin faptul că din ce în ce afectează grupuri noi de alveole. Adesea avem a face cu focare mici necircumscrise sau cu infarcte. La examenul histologic se constată la nodulii recenţi alteraţiuni particulare celulare şi nucleare, mai cu seamă grămezi de leucocite polinucleare cu nucleii fragmentaţi în formă de rozete sau

de filamente cromatice — în raport cu prezenţa microbului care dispare repede — cu protoplasma vacuolizată, [cu] formaţiunea unor mase particulare vitroase şi hemoragii în jurul nodulilor. Mai cu seamă la periferia nodulilor proliferează elemente fixe, proliferaţiune vasculară, epitelii alveolare, formînd celule gigante — puţind fi privite ca încercări de regenerare ale alveolelor — şi vase noi. Nodulii pot deveni calcifiaţi, cu încetul dispar numeroasele fragmentaţiuni nucleare şi la periferie se formează un ţesut dur, calos. Noduli foarte vechi, de obicei fibroşi sau calcifiaţi, de origine morvoasă, adesea nu ne permit a cunoaşte originea lor şi se găsesc de multe ori şi la caii care nu mai reacţionează. Caii care reacţionează prezintă adesea noduli care, în centrul lor, conţin numai un material de consistenţa tencuielii; numai pereţii sînt formaţi de un ţesut viu, proliferat, în care însă bacilii morvei nu se pot constata nici prin examenul microscopic nici prin însămînţări sau prin experienţe făcute pe animale. Tot aşa de puţin se găsesc la aceşti noduli alţi paraziţi sau semne că n-ar fi de origine morvoasă.

6) In afară de nodulii de origine morvoasă, se găsesc cîteodată noduli formaţi de alţi microbi, de paraziţi animali, de trombusuri, embolii, etc, atît la animale sănătoase cît şi la cele morvoase, care de obicei se pot însă deosebi uşor de nodulii morvoşi sau suspecţi de morvă. N-am putut constata caracterul acestor noduli descrişi de Schiitz, care afirmă că nodulii verminoşi ar conţine totdeauna celule acidofile.

7) Următoarele date pot servi ca bază procedeului nostru pentru combaterea morvei : într-un grajd contaminat se găsesc, pe lîngă 1—2 cai cu morva manifestă, tot atîţia numai cu simptome suspecte de morvă îşi] 20-—30% cai care par sănătoşi, dar care prezintă reacţiunea tipică. Tot aşa, reacţionează mai bine de 90% din animalele care sînt numai suspecte. Din caii care au reacţionat, vreo 5—10% prezintă leziuni ascunse, dar deschise în căile aeriene superioare, pe cînd mai bine de 90% au leziuni latente, care nu comunică cu mediul extern. 20—30% din caii care par sănătoşi mai prezintă reacţiuni mici tipice sau atipice, care de-abia după injecţiuni repetate devin tipice sau dispar eu totul, permiţînd astfel clasarea lor. La 5% din caii cu reacţiune, cu timpul apare morva manifestă, pe cînd mai bine de 90% nu devin manifest morvoşi. La mai bine de 80% din caii care au reacţionat, sensibilitatea reacţiunii dispare după vreo 2—3 luni şi numai rar, cam la vreo 0,2%, apare morva la caii care au încetat de a reacţiona. Dimpotrivă, caii care au reacţionat mai mult timp de-a

PLANŞA I

Fig. 1. — Cal care n-a prezentat nici o reacţiune în urma maleinizării şi care a murit după ce i se injectaseră doze mari de ser antidifteric. Secţiune din ficat degenerat, tratată cu alcool şi safranină şi mărită de 100 ori.

cn, necroză centrală a lobului hepatic; *N*, nodul înconjurat de o zonă (ar) de ţesut de granulaţiune. înăuntrul capsulei fibroase se observă o masă centrală (c), în parte calcifiată, cu semnele structurii unui nematod, care probabil că se întinde în formă de spirală în toti trei nodulii.

Fig. 2. — Pulmonul e străbătut de noduli confluenţi şi de infiltraţiuni. (Cal care a prezentat mereu reacţiuni în urma maleinizării şi care, fiind omorît, n-a lăsat să se găsească în organele sale virus morvos viu; în schimb s-au găsit ulceraţiuni nazale mai vechi şi în pulmoni numeroşi noduli translucizi cu centrul de consistenţa tencuielii, precum şi infiltraţiuni). Hematoxilină-eozină. Mărit de 100 de ori.

J. Nodul translucid cu centrul necrozat *in)* care se calcifiază *(N); sc,* zonă sclerozată ; *P,* zonă de proliferaţiune bogată în celule; *ha,* zona hemoragică şi hiperemică.
II. Nodul subpleural cu centrul calcifiat *(N); n,* zonă necrozată ; *sc,* zonă sclerozată ; *z,* zonă bogată în celule; *hi,* zonă hiperemică; *sv,* scleroză vasculară; *i,* infiiltratiune bogată în celule; scleroză interstiţială; *a,* alveole dilatate; *a',* alveole umplute cu o masă albuminoasă granuloasă; *B,* bronhie cu dop mucos în mijlocul şi în jurul epiteliilor; *p,* proliferaţiune peribronhială.

PLANŞA II

Fig. 3. — Noduli miliari la un cal care a prezentat simptomele morvei, reacţiunea tipică, şi la necropsie numeroşi noduli miliari în pulmoni. însămînțările şi experiențele făcute la animale au dat rezultate pozitive. Hematoxilinâ-eozină, Mărire mică.

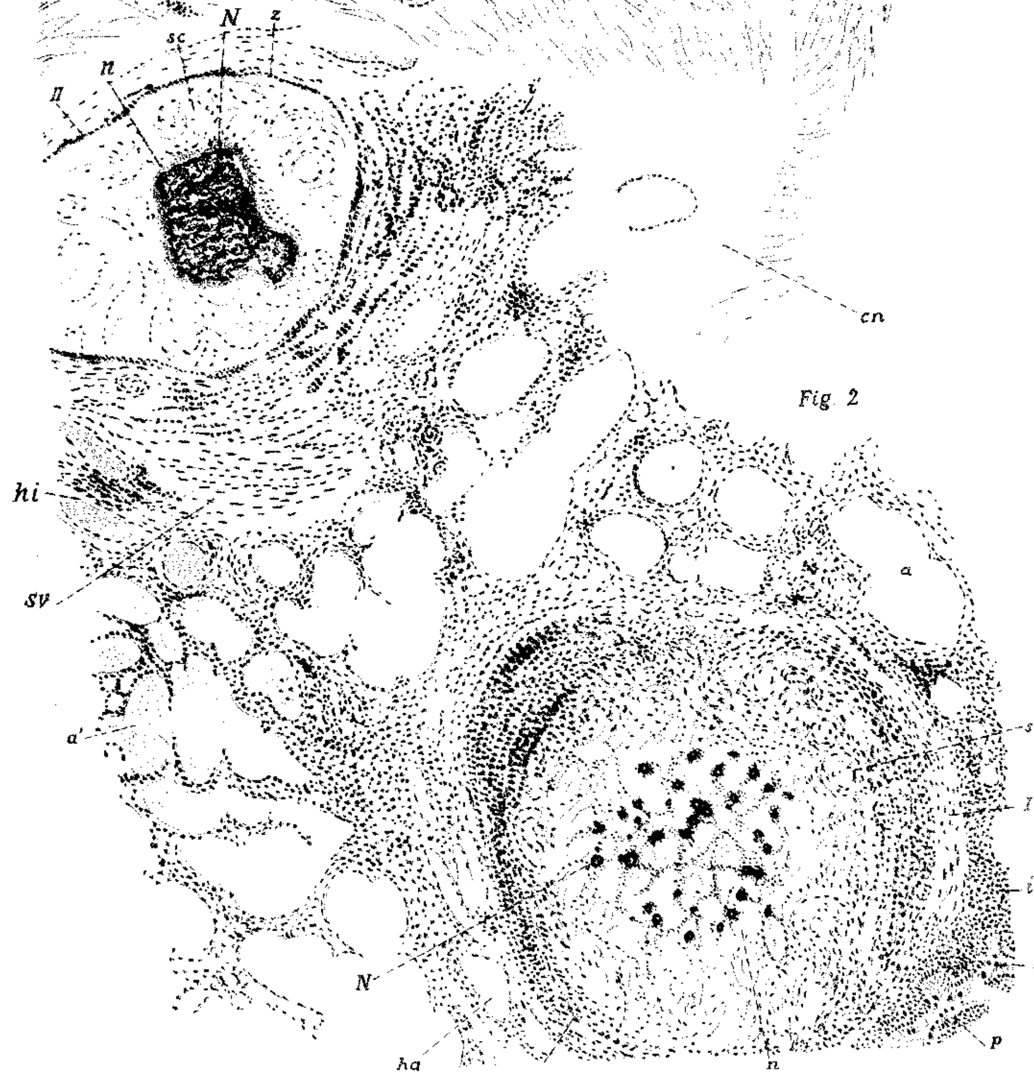
C, centrul nodulului format dintr-un dop de puroi care a dilatat bronchia mică *(B')* pe care a și perforat-o; *a,* structura alveolară a nodulului, în parte cu epitelii alveolare proliferate și cu celule gigante *(G)*; /, noduli foliculari; *v,* vase dilatate; *Z,* zona externă bogată în celule; *ha,* zonă hemoragică; *h,* țesut cu degenerare vitroasă în zona hemoragică; *a,* alveole; *B,* bronhie înconjurată de țesut proliferat *(v).*

Fig. 4. — Bronhie perforată de un dop de puroi, din acelaşi caz, Mărirea mai mare. (Bacilii sînt reproduşi după o preparaţiune colorată cu albastru de metilen şi tanin).

Dopul de puroi e format de nuclei ovali palizi, de nuclei leucocitari degenerați în forma de coacăză *(e),* de mase granulate și putini bacili *(b).* Se mai găsesc aci, cîteodată, mase palide ^omogene îndoite *(/)*, care probabil că ar putea fi interpretate ca fragmentele unor viermi, pe cînd formarea nodulilor desigur că a pornit din dopul de puroi, de natură morvoasă.

Epiteliul bronhial *(E)* mai prezintă la început un strat ciliar, e străbătut de celule în formă de coacăză, apoi scade, se descuamează *(E')* și în fine dispare, pe cînd dopul de puroi, care a mai creseut, se amestecă în mod intim cu țesutul peribronhic proliferat *(ph),* cu care ocaziune apar hemoragii *(ha)* și proliferarea peretelui vascular(v). Epiteliile alveolelor vecine proliferează (cariochinează) *(pa)* și înăuntrul lor apar celule gigante, care adesea conțin nuclei leucocitari fragmentați sau degenerați în formă de fibre; *ia,* epitelii alveolare; *G,* celulă gigantă].





rîndul, se îmbolnăvesc de morvă în [proporție de] vreo 10%. în această privință trimitem la numeroasele indicațiuni statistice din această lucrare, care deşi nu pot fi utilizate în mod direct, totuşi sînt importante cînd se referă la rezultatul ce se poate obține.

8) Pentru combaterea morvei putem recomanda următorul procedeu bazat pe cercetările noastre : nimicirea cailor cu morvă manifestă ; două maleinizări succesive pentru stabilirea diagnosticului ; separațiunea cailor care au prezentat cel puțin o reacțiune şi plasarea lor într-un grajd bine dezinfectat; scoaterea din aceste grajduri şi punerea în libertate ia cailor care n-au reacționat sau care au reacționat în mod atipic; nimicirea cailor care au prezentat vreun simptom suspect şi reacțiunea tipică ; găleți, ustensile şi îngrijiri individuale pentru caii care au reacționat şi care, numai luîndu-se anumite măsuri de apărare, se pot întrebuința la lucru ; maleinizarea sistematică a cailor cu doze crescînde în interval de o lună ; după două luni se va face a doua maleinizare cu doza obişnuită; caii care prezintă reacțiunea tipică la a doua maleinizare vor fi omorîți, iar atunci cînd sînt prea numeroşi sau valoroşi, vor fi supuşi din nou tratamentului, supraveghind reacțiunea ; dacă continuă a reacționa, caii vor fi omorîți ; caii de mare valoare se pot trata astfel mai mult timp, deoarece în cele mai multe cazuri nu prezintă leziuni morvoase deschise şi pot cu atît mai mult să răiriîie în observațiune fără a prezenta mari pericole de contaminare, cu cît s-a constatat că, în [proporție de] vreo 80%, caii care au reacționat şi au fost omorîți nu mai prezentau material infecțios în organele lor.

LITERATURA

1. A. Babeş, *Note sur une substance isolee des cultures du bacille de la Morve,* Arch. de med. exp. et d'Aruat. PathoL, 1892.
2. A. Babeş, *De la Morvine,* La Roumanie Medicale, 1894, t. II, p. 1.
3. A. Babeş şi Â. Motoc, *Substanțele chimice produse de bacilul Morvei,* AnaL Inst. de Patol. şi de Bacteniol. din Bucureşti, 1892, II.
4. V. Babeş, *Observations sur la Morve,* Arch. de med. exp. et d'Anat. PathoL, 1891, t. III, p. 619.
5. V. Babeş, Asupra Morvei *sau Râpciugii larvate sau latente,* Analele Academiei Romîne, 1894, XVII.
6. V. Babeş, *De la Morve larvee et latente,* Semaine medicale, 1894, p. 373.

V. Babeş u. N. Kalindero, Zwei *Falie von mehrere Wochen îang andauernder Allgemeinreaction bei Leprosen nach einmaliger Einspritzung von 0,8 mg Tuberculki, nebst Bemerkungen uber die Wirkungen des Tubercuiins,* Dtsch. med. Wschr., 1891, p. 509.

8. V. Babeş, P. Riegler şi C. Podaşca, *Cercetări asupra acţiunii bacilihi Morvei şi încercări de seroierapia Morvei,* Anal. Inst. de Patol. şi de Bacteriol. din Bucureşti, 1898, t. VI, p. 211.
9. V. Babeş şi C. Starcovici, *Diagnosticul Morvei,* Anal. Inst. de Patol. ,{ de Bacteriol. din Bucureşti, 1889, t. I, p. 305.
10. Bromberg, *Lucrări din Institutul veterinar din Harkow,* 1891, p. 619 (ruseşte).
11. Foth, *Ueber Mallein. Untersuchungen uber die wirksamen Bestandtheiîe des Malleins,* Ztschr. f. Veterinărkunde, 1896, t. IV, p. 113 şi 435.
12. Helman C. I., *Despre metodele clinice-experimentaîe pentru diagnosticul morvei,* Mesagerul societăţii veterinare, 1891 (ruseşte).
13. Ionescu Ion N., *Cercetări experimentale asupra cauzei insucceselor maleinei sau morvinei in diagnosticul răpciugii,* Bucureşti, 1900.
14. Kalning O., *Diagnosticul Morvei,* Archiva ştiinţelor veterinare, 1891, I (ruseşte),
15. Kresling, *Sur la preparation et la composition de la Maîleine,* Archives des Sciences biologiqueis, publiees par l'Inst. Imper. de med. exper. â St. Peteirsbourg, 1892, t. I. p. 711.
16. Locust©aaiu A. I., FOIT tună I. St. et Starcovici C, *De î'emploi de la Maîleine et specialemeSnt de la Morvine A. Babeş en Roumanie,* în Comptes-renidus du VI Congres Intefunational de Medecine Veterinadre, Berna, septembrie 1895, p. 219.
17. Motoc Achil M., *Contribuţiuni la studiul chimico-biologic şi experimeniaî asupra produselor microbiene solubile, patogene şi vaccinate ale morvei şi turbării,* Bucureşti, 1891.
18. Nocard, *La prophylaxie de la* Morve, în Comptes-rendus du XII Congres International de Medecine, Moscova, august 1897, voi. VII, p. 232.
19. Pearson, *Ueber die Wirkung des Malleins,* Ztschr. f. Veterinărkunde, 1891, şi Jooirn. of comp. med. a. veter. Arch., 1892,
20. Podaşca F., *Cercetări asupra bacililor morţi ai Morvei şi încercări de sero>-terapia Morvei,* Bucureşti, 1897.
21. Preusse, *Versuche mit Rotzlymphe,* Berliner tihierărztl. Wschr., 1891.
22. Riegler P., *Cercetări bacteriologice în diagnoza Morvei,* Bucureşti, 1893.
23. Roux et Chambe;r1amd, *Immunite contre la septicemie conferee par des substances soîubles,* Annal. de l'Inst. Pasteur, t. I.
24. Schindelka, Ztschr. f. wissenschaft. osterr. Veterinărkunde, 1894.
25. Schweinitz E. A. a. Kilborne L. F., *The use of mallein ior the diagnosis oi glanders in horses, and experiments with an albumose, extracted irom cultures oi Bacillus malleus,* Americ. Vet., Rev., t. XVI» p. 439, şd Jonrn. of comp. med. and vete>r. Arch., 1892, p. 643.
26. Schiitz, *Zur Lehre vom Rotze, Malleînversuche,* Arch. f. wîss. Thierheilkunde, 1898.
27. Semmer E. et Vladimirov A., *Sur la valeur diagnostique des iniection de Maîleine,* Archives des Sciences biologiques, publ. par l'Inst. Imper. de med. exper. â St. Petersoourg, 1892, I, p. 745.
28. Tveatcov Russi, *Maleină şi morvina în cazuri de răpciugă,* Bucureşti, .1895.

DESPRE EPIDEMIILE ASOCIATE

Noţiunile noastre mai precise asupra epidemiilor sînt datorite bacteriologici, care a distrus ideile asupra spontaneităţii epidemiilor* •şi' a arătat că împărţirea veche a epidemiilor şi a cauzelor lor nu era întemeiată.

La începutul erei bacteriologice autorii credeau că este destul a găsi un anume microb în fiecare epidemie, pentru a explica epidemia şi pentru a o combate.

Chiar şl pînă în ziua de astăzi, această idee asupra epidemiilor este cea dominantă, tocmai precum era dominantă mult timp ideea că fiecare boală infecţioasă s-ar putea explica prin microbul său special, însă, precum deja în anul 1888 am arătat că multe boale infecţioase sînt datorite asociaţiunilor microbiene şi că boale infecţioase, chiar din cele mai caracteristice şi specifice, recunosc ca factori importanţi în dezvoltarea lor asociaţiunile microbiene, tot astfel am constatat de mult, anume din anul 1894, că nu toate epidemiile sînt specifice, adică *iu sînt întotdeauna cauzate de microbi care în orice împrejurare produc aceeaşi boală, ci că de multe ori avem a face cu epidemii produse de microbi banali, adică de aceia care se găsesc în jurul nostru, produeînd sau asociind cînd una cînd altă boală.

Aceşti microbi patogeni, banali însă, au de obicei trebuinţă de o Pregătire particulară a individului, de o rană sau de o boală anterioară.

I

In genere cunoştinţele asupra naturii intime a epidemiilor şi a cauzelor lor sînt încă prea puţin precise. într-adevăr ne-am obişnuit să Privim epidemiile ca nişte entităţi specifice, avînd fiecare microbul său

particular, atît acele care ating pe individul sănătos, cît şi acele care se ivesc în spitale, precum epidemiile de erizipel, de gangrena gazoasă, etc. Cu toate acestea, încă din 1895, unul din noi[1]) atrase atenţiunea Congresului francez de medicină din Bordeaux, asupra epidemiilor spitaliceşti cu mortalitate foarte mare, ale căror agenţi patogeni n-au nici o specificitate, cum sînt de exemplu microbii banali ai supuraţiunii, dar care au căpătat temporar o exaltaţiune a virulenţei lor. Ele lovesc indivizi deja bolnavi de o boală oarecare infecţioasă sau caşectizantă ; pe acest teren astfel pregătit, se instalează stafilococul auriu, streptococul, un microb saprogen, singur sau asociat; uneori aceste epidemii se ivesc într-un mod periodic, în anumite anotimpuri. Noi am propus ca aceste epidemii să fie grupate sub numele de *epidemii spitaliceşti de complicaţiune a boalelor.*

In aceste cazuri avem a face în definitiv cu o boală care devine epidemică prin asociaţiunea sa cu o infecţiune secundară, pe cînd nici afecţiunea primitivă nici infecţiunea ulterioară, considerate izolat, n-au caracterul epidemic.

încă de mult, unul din noi a observat şi descris epidemii streptococice avînd caracterul septicemiilor hemoragice şi care se iveau cele mai adeseori în urma boalelor exantematice, precum este scarlatina ; streptococul, a cărui prezenţă este aproape constantă la scarlatinoşi, capătă o virulenţă exagerată şi specială, pe care o manifestează prin tendinţa la hemoragii şi prin creşterea mortalităţii.

Cît priveşte factorii acestei exaltaţiuni a nocivităţii germenilor banali, ei sînt multipli şi rău determinaţi ; totuşi e posibil uneori de a pune în evidenţă scăderea puterii de rezistenţă a unui întreg grup de indivizi, [care] puşi în unele condiţiuni nefavorabile, devin pradă epidemiei. Astfel în epidemia de scorbut descrisă de unul dintre noi în 1893, era vorba de soldaţi expuşi la intemperiile unei ierni grele streptococii, locuitori obişnuiţi ai gurii, provocară primele simptome morbide şi prepararã calea unui bacii fuziform, care a cotropit gingiile şi a produs hemoragii printr-o iritaţiune neoformativă a pereţilor vaselor[2]}.

II

Am crezut necesar de a reaminti aceste câteva noţiuni deşi fan te, pe ere !e vo studia ast8zi sint de ... cu ... J ...

[1]) Vezi *Note* (N. R.),

lui (n! ... patogeni, socrbutu-

im mai e vorba, într-adevăr, de două infecţiuni neepidemice — din care ce-l puţin una banală — care prin asociaţiunea lor să realizeze tipul epidemic, ci de cazuri în care pe o infecţiune primitivă ascunsă sau pe o cauză necunoscută, se grefează una sau mai multe alte boale infecţioase *specifice* şi *epidemice* ; ne propunem de a numi astfel de combinaţiuni morbide, *epidemii asociate.*

Astfel, adeseori o epidemie de influenţă sau de pneumonie se iveşte ca o complicaţiune a unei epidemii deja existente ; în acest caz, boala a doua poate ascunde mai mult sau mai puţin complet fizionomia clinică a boalei primitive. Astfel ni se pare că se petrec lucrurile mai ales cu influenţa, aşa încît în multe epidemii zise de influenţă, în care mortalitatea este mare, ne întrebăm dacă infecţiunea prin microbul lui Pfeiffer, de obicei aşa de puţin activ, nu trebuie să fie considerată ca adăugată la o boală primitivă necunoscută. Aceste consideraţiuni ne-au fost sugerate prin cercetările noastre bacteriologice, care ne-au arătat microbi, avînd toate caracterele bacilului descris de Pfeiffer, în maladii a căror natură gripală era nesigură şi aceasta în afară de orice epidemie de influenţă. Acest mod de a vedea ni se pare că se confirm prin faptele pe care le-am observat de curînd şi pe care le expunem mai la vale.

III

Cercetările de faţă le-am făcut în colaboraţiune cu preparatoru institutului nostru, dl. S. Robin.

De mai mulţi ani influenţa bîntuie aproape într-un mod regul Bucureştii, în anotimpurile reci şi umede ; iarna anului 1900—1901 n făcut excepţiune de la aceasta regulă. Ultima epidemie s-a manifest în general cu un caracter benign, pînă la sfîrşitul iernii, cînd se ivi în două focare, un oarecare număr de cazuri de boală gravă ; unul d aceste focare, cel mai însemnat, s-a ivit în cartierul din jurul gr pilor lui Mincu şi Ouatu, gropi vechi de cărămidă cu băltoace infec şi care se astupă cu gunoaie din oraş. în jurul acestor gropi, trăieş în condiţiuni igienice deplorabile o populaţiune de ţigani, a căr ecupaţiune este de a strînge din gunoaie : cîrpe, oase şi alte vech turi utilizabile. Al doilea focar s-a ivit în cartierul Teilor, tot prin ţigani, care trăiesc în condiţiuni tot aşa de mizerabile. S-au ivit total în ambele focare vreo 40 de cazuri dintre care cîteva morta Cea mai mare parte din bolnavi au fost îngrijiţi în serviciul d-<lr. Măldărescu din spitalul Filantropia şi la spitalul Colentina, în s

viciul d-lui dr. Grozovici. Rezervăm pentru o lucrare ulterioară publicarea pe larg a acestor cazuri, din care cîteva au fost comunicate de dl. dr. Dona la Societatea Ştiinţelor Medicale, unde au format obiectul unor discuţiuni interesante.

Trebuie să spunem că tabloul morbid n-a avut acelaşi aspect în toate cazurile ; cu toate acestea, in mai toate am constatat prezenţa barilului lui Pfeiffer ; ni se pare chiar posibil, ca infecţiunea primitivă — destul de greu de identificat — să fi fost diferită de la un bolnav la altul.

Astfel, la unul din primele cazuri observate, se putea bănui ca *substrat* patologic, o febră tifoidă. Era vorba de un tînăr de 15 ani, din cartierul gropilor lui Mincu ; bolnav de 10 zile, se prezenta cu o stare septică, cu febră intensă şi continuă (40° C) şi cu o erupţiune generalizată de culoare roşie, hemoragică, presărată de pete brune ; bolnavul sucombă după 6 zile. Serodiagnosticul fusese pozitiv [în diluţie de 1 la 50, pe lîngă aceasta constatîndu-se în ultimele zile simptome encefailice foarte pronunţate (cefalalgie, opistotonus); s-a pus diagnosticul de febră tifoidă cu formă meningitică. Examenul histologic şi bacteriologic al pieselor culese la autopsie ne-a arătat semnele unei infecţiuni hemoragice ; echimoze stomacale, pahimeningită hemoragică, splenizaţiune a pulmonilor, hipertrofie subacută considerabilă a splinei şi început de mielită acută. Nici microscopul, nici însămînţările nu ne-au permis să descoperim bacilul lui Eberth ; din contră, bronhiile conţineau bacilul lui Pfeiffer, foarte bine caracterizat din punct de vedere morfologic şi cultural ; inoculat unui iepure, acest microb n-a produs nici un accident. Cu tot rezultatul negativ al cercetărilor bacteriologice, nu putem totuşi îndepărta în mod categoric ipoteza unei dizenterii abortive cu atît mai mult, cu cît, plăcile lui Peyer prezentau o pigmentaţiune intensă, deşi fără cicatrice ori tumefacţiune.

La alt bolnav, am.fi dispuşi a admite intervenţiunea primitivă a rujeolei. Pacientul — un tînăr de 17 ani, tot de pe lîngă gropile lui Mincu — era bolnav de 6 zile, cînd fu adus la spitalul Filantropia, cu tabloul clinic al unei infecţiuni hemoragice grave : febră continuă (39—40° C), stare de prostaţiune cu subdelir şi erupţiune morbiliformă, hemoragică, aproape generalizată, dar mai pronunţată la piept şi pe abdomen, respectînd însă faţa. Cu toată gravitatea acestor simptome, vindecarea fu completă şi bolnavul plecă din spital după 3 săptămîni. Seroreacţiunea a fost mereu negativă ; sîngele însămînţat abundent şt sputele nu conţineau microbi patogeni, ceea ce ne întăreşte în bănuiala că era vorba de o infecţiune cu microbi necultivabili, cum este rujeola ; în tot cazul, aici se adăugase o infecţiune gripală, căci examenele ulterioare repetate ne-au arătat în sputele purulente existenţa bacilului lui Pfeiffer care a dispărut după vindecare.

Am mai observat încă un fapt analog şi care ne pare susceptibil de aceeaşi interpretare : un tînăr de 20 de ani intră în spital, la finele primului septenar, cu o febră continuă ridicată (41° C), prostaţiune, delir şi o erupţiune hemoragică, mai puţin caracteristică, e adevărat, ca aceea din cazul precedent, exceptînd de asemenea faţa ; vindecarea în 13 zile. Serodiagnosticul a fost întotdeauna negativ ,• cercetările bacteriologice nu ne arătară decît bacilul lui Pfeiffer, în mare abundenţă, în spute.

Pentru aceste două din urmă cazuri, putem zice : influenţa şi poate rujeola, pe cînd in primul caz trebuia să ne gîndim la o asociaţiune de influenţă şi febră tifoidă, întocmai ca şi la cei 3 bolnavi, a căror observaţiune, o vom rezuma în cîteva cuvinte şi care proveneau din acelaşi focar ca şi precedenţii: primiţi în spital între a patra ş a şaptea zi a boalei, cu o stare febrilă gravă (40° C), ei prezentau cîteş trei o seroreacţiune foarte pronunţată, în acelaşi "timp sputele lo purulente conţineau nenumăraţi bacili ai lui Pfeiffer — liberi sau î interiorul leucocitelor — asociaţi cu alte forme microbiene. Şi totuş ne rămîne o îndoială asupra naturii infecţiunii primitive, subiacent gripei ,• mai întîi n-am putut izola bacilul lui Eberth ; afară de asta aceşti bolnavi proveneau, cum am spus, dintr-un focar de epidemi cu totul particulară ; în fine, în cazuri analoge unde există şi sero reacţiunea, noi n-am putut *la autopsie* nici să constatăm leziunil febrei tifoide, nici să descoperim microbul specific al acestei boal Iată cîteva detalii asupra fiecăruia din aceste trei cazuri :

O femeie de 30 de ani fu apucată, 5 zile înainte de a intra în spita de fiori şi de febră, cu epistaxis, dureri musculare şi articulare, precu şi cefalalgie. In această stare se prezintă la spital. Puţină submatita la baza celor doi pulmoni ; la auscultaţiune se auzeau cîteva ralu sibilante răspîndite ; tuse uşoară, expectoraţiune mucopurulentă puţ abundentă. Abdomenul era uşor balonat, splina nu părea mărită, limb umedă, inapetenţă, temperatura 40°,5. Numai a treia zi se obser pe spate, pe membre şi pe abdomen, pete de culoare roşie înch diseminate, de mărimea unui bob de linte, dispărînd la presiune. Du o săptămînă situaţiunea se agrava : delir nocturn, limba încărca temperatura 40°,2, bolnava e cufundată într-o stare de prostraţiu stă inertă în decubit dorsal, abdomenul este balonat, fosa iliacă dreap

dureroasă. După 2 zile temperatura scade, starea generală se ameliorează, erupţiunea începe să dispară. Bolnava iese din spital complet vindecată, 15 zile de la intrare. Seroreacţiunea lui Widal făcută de la început a fost nesigură, după o săptămînă, aglutinarea se făcea aproape instantaneu la 1/20, 5 zile înaintea ieşirii din .spital a bolnavei, aglutinarea era puternică şi repede. Însămînţările din materiile" fecale, după procedeul lui Piorkowski, nu ne-au dat colonii cu aspect caracteristic. Examenul bacteriologic al sputelor ne-a arătat din contră o cantitate mare de bacili Pfeiffer, precum şi nişte diplococi şi lanţuri scurte de coci în forma boabelor de orez, colorîndu-se cu Gram. însămînţările pe medii cu sînge ne-au permis de a izola bacilul lui Pfeiffer cu toate caracterele sale.

Aproape în acelaşi mod, se declară boala la un bărbat de 53 de ani: început brusc cu fiori violenţi şi repetaţi, epistaxis, greaţă, febră mare, dureri musculare şi articulare, anorexie, constipaţie, tuse puţin frecventă, stare delirantă, Bolnavul este primit în spital a 7-a zi, e agitat, se plînge de dureri de cap, de dureri în tot corpul, pulsul este slab şi frecvent (138 pulsaţiuni pe minut), temperatura 39°,3 ; se aud cîteva raluri sibilante răspîndite; abdomenul este balonat, splina mare ; toată suprafaţa corpului afară de gît şi de faţă este acoperită de o erupţiune maculoasă ; aceste pete variază de la mărimea unui bob de mei pînă la mărimea unui bob de linte, nu sînt proeminente ; ele sînt de culoare roşie închis (unele sînt mai palide) şi dispar sub presiunea degetului. In noaptea zilei a 3-a de la intrare, bolnavul are un delir violent, sputele sînt striate de sînge. Erupţiunea ia un *caracter peteşial din cele mai tipice* mai cu seamă pe abdomen şi pe spate ; temperatura 39°,8. Cinci zile mai tîrziu, uşoară amelioraţiune, delirul a dispărut, temperatura a coborît la 37°,5. Erupţiunea începe să dispară, maculele roşii închis sînt înlocuite prin pete verzui ; bolnavul pleacă cu totul restabilit, la două săptămîni de la intrarea sa în spital. Seroreacţiune nesigură a doua zi de la primirea bolnavului, s-a arătat pozitivă cîteva zile mai tîrziu : aglutinare puternică, chiar în proporţiune de 1/50. însămînţările făcute după procedeul lui Piorkowski nu ne-au dat nici un rezultat. Examenul sputelor purulente ne-a arătat prezenţa unei mari cantităţi de bacili foarte fini, avînd caracterele bacilului lui Pfeiffer. însămînţările pe agar cu sînge ne-au permis de a izola acest bacii, care nu creşte pe mediile lipsite de sînge.

în fine, la ultimul din aceşti trei bolnavi, tabloul morbid fu aproape la fel, totuşi examenul era mai puţin pronunţat. Bolnavul, un tînăr de 18 ani, se simţea indispus încă din ianuarie ; starea sa agravîndu-se în ultimele zile ale lunii martie, fu primit în spital la 4 aprilie. în acest moment, temperatura era de 40°,2, pulsul 120 ; se plînge de rahialgie, dureri musculare în membre, cefalalgie, tuse ; abdomenul e dureros la presiune şi uşor timpanizat, splina nu pare mărită ; raluri de bronşită în ambii pulmoni, spute mucopurulente puţin aerate. Pe spate se observă cîteva *pete mici roşcate* neproeminente. Patru zile mai tîrziu, starea sa e puţin schimbată: tuse frecventă, expectoraţiune mucopurulentă striată de sînge, abdomenul uşor balonat, constipaţie,' puţină agitaţie, temperatura 39°,5. Zilele următoare bolnavul se simte mai bine, temperatura e normală ; iese din spital, la 18 aprilie, cu totul vindecat.

Serodiagnosticul lui Widal, făcut în mai multe rînduri, este pozitiv -, aglutinarea, slabă la început, este foarte caracteristică în urmă ; în amestecul de 1/50, bacilii formează în 5 minute grămezi confluente. Sputele examinate la 7 aprilie conţineau în abundenţă bacili fini cu caracterele bacililor lui Pfeiffer, amestecaţi cu alţi microbi (streptococi şi bacili avînd aspectul unor bacili pseudodifterici). însămînţările pe mediul lui Pfeiffer ne-au dat, pe lîngă colonii de streptococi şi bacili pseudodifterici, numeroase colonii cu aspectul unor picături fine de rouă, formate de bacilul influenţei. De astă dată, procedeul lui Piorkowski ne dete colonii semănînd cu cele descrise de acest autor, dar ele erau formate de colibacil şi nu de bacilul tifle.

Pînă aici, în cazurile pe care le-am enumerat, aveam de-a face cu asociaţiunea a două infecţiuni, una de natură dubioasă sau chiar necunoscută, alta gripală. în aceeaşi epidemie însă se produseră combinaţiuni morbide mult mai complexe, după cum ne arată cazul unei fete de 15 ani, provenind din acelaşi focar şi care se prezintă la spital în al 2-lea septenar al boalei sale, cu o febră infecţioasă, avînd unele caractere ale febrei tifoide, dînd mai ales seroreacţiunea lui Vidai cu î/40 ; mai tîrziu evolua cf pneumonie, în acelaşi timp cu o stare septică din ce în ce mai pronunţată, care produse moartea. în timpul agoniei, chiar examenul sputei nu ne-a arătat prezenţa bacilului influenţei, care fu găsit cu toate acestea, la autopsie, în conţinutul bronhiilor, asociat cu stafilococul, streptococul şi pneumococul ; iepuri inoculaţi cu microbul influenţei rămaseră sănătoşi. S-a găsit şi un bloc de pneumonie, o gangrena pulmonară recentă, [cu] focare periferice ramolite, Pnlpoase, formînd un fel de abces, şi o zonă hemoragică intermediară între masa pneumonică şi ţesutul pulmonar ; la microscop pneumonia Prezenta caracterele unei pneumonii fibrinoase cu celule mari pigmentare, pe cînd în părţile gangrenate se vedea o confluenţă a alveolelor

extrem de dilatate, umplute cu leucocite în stare de fragmentaţiune. Analiza bacteriologică ne arată în pulmoni stafilococul auriu, un streptococ şi pneumococul, care s-au găsit şi în secţiunile microscopice ; nu s-au găsit anaerobi, dar am găsit în mare abundenţă un microb fuziform, care nu s-a putut cultiva.

Printre alte particularităţi trebuie să semnalăm ramolirea şi tumefierea ganglionilor mediastinali, care conţineau un proteu particular, alături de pneumococi ; în peritoneu s-a găsit acelaşi microb, precum şi un streptococ ; din ficat şi splină s-a izolat stafilococul auriu. Intestinul subţire era hiperemiat şi tumefiat pe o mare întindere ; se constată, examinînd ansa intestinală tăiată între două legături, că tumefacţia era produsă printr-o descuamaţiune şi o exsudaţiune superficială abundentă, celulară şi albuminoasă, umplînd cu totul lumina acestei părţi de intestin ; în acest exsudat, precum şi în sîngele şi în conţinutul alveolar, se vedea o cantitate de pigment galben. In afară de o neînsemnată tumefacţiune a plăcilor lui Peyer, nu exista nici unul din caracterele anatomo-patologice sau bacteriologice ale febrei tifoide. Din toate acestea, pare că în acest caz era o infecţiune generală, produsă prin pneumococ, streptococ, stafilococ şi bacilul lui Pfeiffer, fără a putea stabili rolul fiecăruia dintre aceste microorganisme.

In fine, se poate produce la un individ, predispus printr-o boală anterioară, o localizaţiune particulară a unuia din microbii care intervin într-o epidemie asociată, microb care se generalizează în urmă. Vom semnala din acest punct de vedere observaţiunea unui bărbat de 57 de ani, provenind din al 2-lea focar epidemic, din eîmpul Teilor şi care fu trimis la spitalul Colentina, în a 7-a zi de boală, împreună cu alţi ţigani cu care locuia şi care erau toţi bănuiţi a fi bolnavi de tifos exantematic ; cei 5 indivizi, locuind în aceeaşi cameră cu bolnavul, se îmbolnăviseră toţi pe rînd. Acest pacient prezenta, într-adevăr, semnele unei febre infecţioase grave, simulînd tifosul exantematic, dar fără erupţiune : depresiune profundă cu febră intensă (40° C), facies cianotic, expresiune de nelinişte, puls accelerat (140 pulsaţii), slab, aritmie ; splina mare ; abdomenul uşor excavat, nedureros ; la auscultaţie se găseau raluri ronflante şi sibilante diseminate şi cîteva raluri umede la cele două baze ; seroreacţiunea a fost negativă cu 1/40 şi chiar cu 1/20 ; bolnavul sucombă după trei zile. Autopsia ne-a arătat o arterioscleroză a cordului şi un uşor grad de nefrită, [de] asemenea de natură arterioscleroasă ; însă leziunile cele mai importante consistau într-o bronşită hemoragică intensă. Ni se pare deci foarte probabil că infecţiunea s-a propagat aici prin căile aeriene, producînd simptomele infecţioase în acelaşi timp cu o agravare a stării cordului şi a rinichilor, cu alte cuvinte, că am avut de a face cu o infecţiune bronşică hemoragică, cauzată probabil de bacilul lui Pfeiffer, care exista în cultură aproape pură în bronhii şi pulmoni, dar a cărui inoculaţiune la iepure rămîne fără efect ; alături de acest microorganism, se găsea în cantitate mică un bacii semănînd cu al morvei, nepatogen însă pentru şoareci [şi] cobai.

IV

în rezumat, cele 8 cazuri pe care le-am prezentat se raportează la o epidemie cu două focare — prin excelenţă insalubre — care s-a declarat printre ţiganii strîngători de vechituri, rău hrăniţi şi rău adăpostiţi şi care altădată ar fi fost considerată fără ezitaţiune ca tifos exantematic ; cercetările noastre însă ne-au arătat la aceşti 8 bolnavi prezenţa bacilului lui Pfeiffter ; la cei mai mulţi se constata, în afară de aceasta, serodiagnosticul lui Widal pozitiv, fără să se fi găsit cea mai mică leziune de febră tifoidă sau să se fi putut descoperi bacilul lui Eberth.

Aceste particularităţi nu s-ar putea explica dacă am admite o febră tifoidă abortivă trecută neobservată şi vindecată, căci de multe ori reacţiunea aglutinantă lipsea la început, sau cel puţin nu era caracteristică, pe oînd mai tîrziu devenea foarte tipică. N-am putea accepta nici ipoteza unei simple epidemii de influenţă atipică, fiindcă în unele cazuri microbul lui Pfeiffer nu se găsea în primele zile ale hoalei, dar apărea mai tîrziu ; şi mai mult, acest microorganism se găsea în mare cantitate în focare mai vechi de pneumonie, de ramoliţiune şi de gangrena pulmonară. Toate aceste consideraţiuni ne indică *nai curînd că în această epidemie a trebuit să existe un alt element ascuns reprezentând infecţiunea primitivă, al cărei microb nu s-a 9ăsit, şi că pe această boală s-a asociat bacilul lui Pfeiffer probabil şi acela al lui Eberth, acesta din urmă, din cauza unor circumstanţe Particulare, neînmulţindu-se destul pentru a crea leziunile febrei tifoide Si spre a invada sîngele.

Se poate chiar să nu fi existat o infecţiune specifică primitivă ^ tifos exantematic sau altceva — ci numai o lipsă de rezistenţă a Un or organisme slăbite prin condiţiuni igienice defectuoase, lipsă de rezistenţă care a putut permite invaziunea microbilor banali (strep-

tococi etc), care au preparat terenul germenilor specifici, precum bacilul lui Eberth sau al lui Pfeiffer.

In tot cazul, observaţiunile noastre demonstrează că nu este de ajuns într-o epidemie de a găsi bacilul lui Pfeiffer pentru a putea afirma că avem a face cu influenţa, nici de a obţine seroreacţiunea pentru a declara că avem de-a face cu febra tifoidă, căci este posibil de a găsi în acelaşi timp şi unul şi altul din aceste elemente de diagnostic în evoluţiunea unui sindrom particular — epidemia asociată — care nu este nici gripă, nici febra tifoidă. Ne-am putea chiar întreba dacă unele cazuri, considerate ca tifos exantematic, nu ar face parte din epidemiile asociate.

Din punct de vedere epidemiologie, faptele pe care le-am relatat probează că nu orice epidemie este produsă printr-un singur microb specific, dar că, din contră — după cum am stabilit-o altă dată pentru boalele individuale — există maladii epidemice asociate, particulare, provocate fie de cauze banale, fie de factori asociaţi, fie de germeni specifici grefaţi pe alte stări infecţioase [de] asemenea specifice, încă nedeterminate. Nu încape nici o îndoială că, fiind atrasă atenţiunea asupra acestui punct, cunoştinţa unor atare fapte va face progrese repezi.

Prin aceste cunoştinţe, vom aprecia că în multe epidemii ceea ce trebuie combătut nu este în prima linie microbul, ci condiţiunile de viaţă, şi anume, inconveniente igienice în care trăieşte un grup de indivizi şi care devin pradă epidemiei, numai din cauza rezistenţei lor slăbite.

Mai cu seamă la noi în ţară, cu starea igienică deplorabilă a ţăranului şi a locuitorilor împrejurimilor oraşelor, atare epidemii sînt frecvente, produeîndu-se o mortalitate mare prin boale, care, în alte ţări, sînt din cele mai benigne. Astfel pojarul, care în alte ţări, abia dă o mortalitate de 1 %r la n°i -dă în mai multe judeţe o mortalitate de 12%, adică mai mare decît de difterie care azi dă, graţie injecţiunilor antidifterice, o mortalitate inferioară în toată ţara.

De asemenea scarlatina, graţie unei asociaţiuni bacteriene particulare, bîntuie la noi cu o furie nemaiauzită. Cu alte cuvinte, mizeria şi lipsa de îngrijire sanitară, care produc la ţăranul romîn o lipsă de rezistenţă, o morbiditate şi o mortalitate mare — deci aceleaşi cauze care produc boalele mizeriei — produc şi mortalitatea mare din toate epidemiile, de care în alte ţări civilizate mai toţi bolnavii se vindecă.

D1FTERIA ŞI SEROTERAPIA

în ultima mea conferinţă despre difterie, ţinută cu patru ani înainte, la vechiul Institut de bacteriologie, am expus pe scurt noţiunile necesare asupra acestei boale precum şi rezultatele obţinute pînă atunci, în această boală, prin serul antidifteric.

De atunci numai puţine s-au schimbat în cunoştinţele noastre asupra boalei, însă încrederea în seroterapie a crescut din ce în ce mai mult. Lumea nu mai ascunde atîta cazurile, ci aleargă la medic pentru a-şi injecta copilul bolnav. Cunoaştem rezultatul obţinut la mai mult de un milion de copii şi putem constata că mortalitatea prin difterie, care înaintea seroterapiei variase de la 30—80%, a descrescut , la copiii injectaţi la 10—15%.

La noi în ţară în anul 1886, din 2881 bolnavi au murit 1866, în anul 1887 din 2444 au murit 1096, adică aproape jumătatea copiilor. Anume, în oraşe au murit mai mult de jumătatea celor îmbolnăviţi.

Această stare se continuă pînă în 1895, cînd s-a început tratanientul antidifteric. De la această dată lucrurile se schimbă deodată astfel, încît acum mortalitatea generală, a celor trataţi şi a celor netrataţi împreună, scade la 20%.

în anul 1897 în ţara întreagă au fost aproape 12 000 cazuri de difterie din care au murit numai 2000 în loc de 6000, adică numai în acest an de epidemie, serul a salvat 4000 de copii. Proba pentru aceasta este că printre cei care n-au primit serul antidifteric tot au niai murit 50%, pe cînd la cei la care s-a aplicat serul, mortalitatea a fost mai mică decît 15%.

Posedăm deci un tratament împotriva difteriei care reduce mortalitatea de la 50% la 10—15%...

Nu există astăzi un tratament mai sigur şi mai puţin contestat, decît seroterapia [în] difteria omului.

Pe cînd mai înainte, medicul a stat dezarmat înaintea patului copilului care, deodată, în mijlocul fericirii familiei, cădea victima focalei crude, astăzi medicul aduce tămăduirea aproape sigură. Nici un alt tratament nu a fost atît de uşor admis de toată lumea ştiinţifică, astfel încît astăzi adversarii serului sînt priviţi ca nişte curiozităţi mentale ...

Toată lumea medicală era deci indignată cînd un medic romîn a cutezat să scrie prin jurnalele politice că ,,seroterapia este un pericol social", că prin seroterapie se omoară copii.

în urma acestei nenorocite publicaţiuni am primit mai multe scrisori disperate din partea părinţilor cu copii difterici, întrebîndu-mă ce să facă, să lase copiii să moară de difterie sau să-i otrăvească prin ser. Am răspuns şi părinţilor şi jurnalelor, că aceste articole nu sînt decît expresia ignoranţei şi unei lipse de conştiinţă, despre marea răspundere ce-şi asumă autorii, şi că ei vor fi responsabili pentru moartea copiilor care nu se vor injecta cu ser, din cauza articolelor lor nesocotite.

Apoi aceşti domni au revenit, zicînd că n-au spus că seroterapia ar fi un pericol social, ci numai seroterapia preventivă la adulţi, adică ceea ce nimeni nu face.

Cu toate acestea, arăt aci înaintea d-voastră, declaraţia iscălită de aceşti domni în care declară seroterapia ca un pericol social. Să vă convingeţi şi d-voastră pînă unde poate rătăci mintea în dorinţa de a face senzaţie.

Pe ce s-au bazat oare aceşti domni în pornirea lor nenorocită? Pe un articol francez fanatic şi mincinos, scris de un ignorant denaturînd faptele. Detractorii romîni ai seroterapiei nici n-au citit lucrările citate în mod fals şi mincinos în acest articol francez ...

Să vedem însă care sînt binefacerile serului. Probele pentru aceasta sînt de mai multe feluri.

înainte de toate se naşte întrebarea dacă în adevăr copilul difterie se vindecă cu acest ser. Pentru a răspunde la această întrebare trebuie să distingem epidemia, de boală. Scăpînd pe un om muşcat de un şarpe sau de un cîine turbat, vom fi făcut un mare serviciu omenirii, dar prin aceasta nu am influenţat prin nimica pericolul de a fi muşcat altcineva. Din contra, dacă oamenii ştiu că fiind muşcaţi, vor fi vindecaţi cu siguranţă, nu vor mai lua precauţiuni excesive împotriva şerpilor sau împotriva cîinilor turbaţi, astfel încît cîinii turbaţi şi

oamenii muşcaţi se vor înmulţi chiar, în urma acestui tratament salutar.

în adevăr, am constatat că de cînd am început în ţară tratamentul antirabic, cîinii turbaţi s-au înmulţit şi oamenii muşcaţi se înmulţesc din an în an. Adică omul se vindecă, dar epidemia se întinde.

Astfel, dacă prin tratamentul antirabic reducem mortalitatea la a zecea parte, dar sînt şi muşcaţi de zece ori mai mulţi oameni decît mai înainte, n-am făcut nimic în contra epidemiei, ci vor muri tot atîţia oameni ca înaintea tratamentului.

Dacă însă în acelaşi timp cu tratamentul, vom combate şi epidemia, dacă vom stîrpi cîinii vagabonzi, dacă în timpul epidemiei de turbare la cîini, vom controla cîinii şi vom pune taxă, botniţă [şi] îi vom lega, neapărat că atunci nu se vor mai ivi cazuri de turbare la cîine, nici muşcături la oameni, [şi] numai atunci se va stinge împreună cu boala, şi epidemia.

Tot aşa stă lucrul [şi] cu difteria. Vindecăm astăzi copiii atinşi de difterie, însă numai în anume condiţiuni. întîia condiţie e ca să fie injectat copilul întîia sau a doua zi după începutul boalei. Am întocmit o tabelă arătînd succesul după timpul cînd s-a prezentat copilul; ea probează ce succes strălucit s-ar obţine, dacă s-ar putea descoperi şi injecta copiii difterici în primele zile ale boalei. Atunci în adevăr, mortalitatea ar scădea la 2—3%.

Apoi trebuie să socotim întotdeauna, că pentru un număr oarecare de copii nu se cheamă medicul şi se ascunde chiar boala. Aceşti copii au o mortalitate foarte mare, astfel încît ar trebui organizat un serviciu particular[1]) pentru a descoperi aceşti copii. în loc de a reduce medicii oraşului, ar trebui de urgenţă create locuri de agenţi sanitari pentru a descoperi copiii atinşi de boale infecţioase, mai cu seamă în partea exterioară a oraşului, unde oamenii stau în condiţiile cele mai neigienice posibile; astfel, nu numai în ţară, dar nicăieri în lume nu se găseşte o populaţie atît de mizerabilă, atît de părăsită şi în condiţiuni atît de neigienice ca în Capitală... Pînă cînd nu se va asana această parte a oraşului, Bucureştiul nu va deveni un oraş civilizat, şi pînă atunci se va perpetua scandalul, căci la ţară serul dă rezultate strălucite, iar Bucureştiul, prin situaţia din împrejurimile sale, dă o mortalitate mai mare decît celelalte oraşe civilizate.

Nu numai atîta, dar din cauză că o bună parte a oraşului, gropile de'la Tei, de la Mincu etc, este cu totul delăsată, în rapoartele oraşului

[1]) în sens de „special" (N. R.).

fiOlirează în anii din urmă mai mulţi morţi de difterie dintre cei netrataţi, decît numărul total al îmbolnăvirilor. Va să zică numai la Bucureşti se vede acest fenomen ciudat, că mor mai mulţi copii de difterie, decît se îmbolnăvesc. Adică, cu alte cuvinte, se găsesc copiii numai după ce au murit de difterie, pe cînd nimeni nu ştie cîţi s-au îmbolnăvit, pentru a da. o mortalitate aşa de mare.

Astfel, neapărat, nu putem face statistică ; ea nu se face cu astfel de cifre care nu corespund stării adevărate. Degeaba se zice că este imposibil de a pătrunde prin băltoacele şi murdăriile care ajung pînă ia genunchi, în această sălbătăcie din partea exterioară a Bucureştiului -, însă, ori avem pretenţia de a deveni un oraş civilizat şi atunci trebuie să punem piciorul în prag şi să distrugem această ruşine naţională, ori ne mulţumim cu aparenţa unei culturi, care curînd va fi nimicită prin mizeria şi infecţia care se ascunde după această faţadă înşelătoare.
Cu toate acestea, tocmai această stare disperată ne arată şi mai mult, prin comparaţie, binefacerile seroterapiei.

S-a zis că serul nu vindecă difteria, căci şi fără ser s-ar vindeca cei difterici. Situaţia aceasta arată evident cît de nefundată este această bănuială, căci vedem în acelaşi oraş, în acelaşi sat, [că] cei netrataţi mor în aceeaşi proporţie, adică 40—60%, ca şi înaintea erei seroterapiei, pe cînd la cei trataţi mortalitatea a scăzut la a 4-a sau a 5-a parte, [iar] pentru cazurile recente chiar la a 10-a parte. Afară de aceasta, posed rapoarte oficiale arătînd că în două comune vecine, cu doi medici, dintre care unul a aplicat serul, celălalt însă nu, în cea dintîi comună s-au vindecat toţi 20 difterici, pe cînd în a doua toţi îmbolnăviţii au murit.

In general astăzi în toată ţara mortalitatea nu întrece 12%.
Cum aceste date se referă la mii de cazuri şi cum în străinătate rezultatele sînt identice, nu mai trebuiesc alte probe pentru eficacitatea serului.

Se naşte însă întrebarea, dacă acest remediu combate şi epidemia difteriei, şi la aceasta trebuie să răspund hotărît că nu. La Congresul internaţional de la Paris, unii igienişti celebri au afirmat că şi epidemia se reduce prin seroterapie ; am arătat însă că ei se înşeală, căci întocmai precum tratamentul rabic nu împiedică pe cîinii turbaţi să muşte oamenii, şi tocmai precum serul antiveninos nu împiedică şerpii să muşte, serul antidifteric nu omoară microbul şi nu împiedică microbii să infecteze pe alţi copii.

Din această cauză, epidemiile de difterie urmează mersul lor. Dar nu numai atîta, am mai arătat înaintea congresului, că dacă înainte

copiii mureau de difterie, microbul s-a îngropat împreună cu copiii, pe cînd acuma, vindecîndu-se, copiii păstrează microbul viu în gura lor infectînd mai mulţi copii decît ar fi infectat, dacă mureau. Am expus aceste consideraţiuni la congres şi în urma lor s-a luat hotărîrea ca la şcoală să nu fie primiţi copiii care au avut difterie, pînă cînd nu se constată că nu mai au bacili virulenţi în gură. Totdeodată congresul se declară pentru utilitatea întrebuinţării serului preventiv...

Dar se naşte întrebarea... dacă este posibil ca serul să fie şi curativ şi preventiv ?

Răspund nu numai că este posibil, dar că serurile antitoxice sînt esenţialmente preventive...

Aceasta se şi explică uşor, căci serul mai uşor va întîlni, va prinde şi paraliza otrava microbilor în sînge, decît după ce această otravă a produs boala, distrugînd organele şi ţesuturile.

Nu este decît o întîmplare fericită că serul antidifteric este în stare să distrugă otrava difteriei, chiar acolo unde a început deja să distrugă organele şi ţesuturile. Vedem însă din această situaţie că dacă întîrziem cu aplicarea serului, nu mai putem scoate otrava din organe şi nu mai putem reface organele distruse de otravă.

Avem deci o bază foarte solidă pentru aplicarea serului preventiv care este cu totul inofensiv şi care singur combate epidemiile.

Pentru a prepara serul antidifteric... procedăm în modul următor
...începem după metoda mea şi injectăm la cai cantităţi mici din... toxină amestecată cu antitoxină, adică cu ser difterie. Am arătat că dacă amestecăm în eprubetă ser cu otravă, aceste două substanţe se neutralizează, păstrînd o mare putere vaccinantă.

După aceea caii capătă în fiecare zi cantităţi crescînde de toxină. Dacă se iveşte febra, trebuie aşteptată încetarea febrei pentru a continua injecţiile. Pe cînd la început cîteva grame de toxină produc deja o boală gravă la cai, mai tîrziu, după 2—3 luni, aceeaşi cai suportă un litru şi mai mult de otravă. Dacă acuma scoatem sînge din cai, cî... 4 litri de cal, acest sînge are o putere mare antitoxică.

în străinătate o doză poate costa 5 lei, una slabă 3 lei. Noi însă dăm statului în mod gratuit 30 000 de doze, ceea ce revine la aproape 100 000 lei. Institutul nostru avînd un buget de 50 000 lei, produsul institutului reprezintă pentru stat o economie de 50 000 lei anual, numai pentru serul antidifteric.

Cu toate că repet mereu acest lucru, detractorii institutului tot strigă că institutul nostru ar fi un lux, pe cînd [el] este unicul institut ştiinţific din ţară, care aduce un folos material statului.

In privinţa serului preventiv, asemenea ni s-a imputat că vindem acest ser, pe cînd acest ser se distribuie tot în mod gratuit, şi de aci înainte şi farmaciştii, plătind numai costul sticlelor, [îl] vor avea la dispoziţie, astfel încît ţara va fi inundată de ser şi se vor putea face inoculările preventive în mod absolut gratuit, ceea ce din nou va realiza o economie însemnată.,

Prin aplicarea pe scara cea mai mare a acestui ser preventiv, nu ne îndoim că vom stinge în timpul cel mai scurt epidemia ce bîntuie ţara...

însă să nu uităm un lucru, adică principiile igienei generale în combaterea epidemiei.

Trebuie un plan sistematic de război împotriva difteriei :

1) Descoperirea prin agenţi sanitari a tuturor cazurilor de difterie, 1—2 zile după îmbolnăvire ;

2) Tratamentul cu ser imediat după descoperirea cazului ;

3) Inocularea preventivă a copiilor care în ultimele zile au fost în contact intim cu copilul bolnav ;

4) Dezinfectarea scrupuloasă a locuinţei şi a rufăriei copilului bolnav şi a obiectelor cu care a umblat copilul ;

5) Dezinfectarea scrupuloasă continuă a mîinilor, instrumentelor, hainelor medicului şi personalului care îngrijeşte copilul bolnav ;

6) Examenul bacteriologic al gurii copilului vindecat de difterie 2, 3 şi 4 săptămîni după însănătoşire ; copilul nu va putea să vină în contact cu alţi copii cît timp se vor găsi bacili în gura sa. Se vor întrebuinţa gargarisme dezinfectante pentru a nimici microbii (acid citric, mentol cu salol sau hipermanganat de potasiu).

Numai astfel vom vindeca pe copiii atinşi de difterie, şi vom combate şi epidemia, care altfel crescînd peste măsură, ar putea să nimicească efectul tratamentului antidifteric.

OBSERVAŢIUNI ASUPRA PUTERII APĂRĂTOARE ŞI CURATIVE A SÎNGELUI

I

Am avut în mai multe rînduri ocaziunea de a expune cercetăril şi vederile mele asupra acestor chestiuni de importanţă capitală ; chia şi discursul meu de recepţiune la Academia Romînă trata despr aceasta. Am căutat să stabilesc, între altele, partea mea în descoperire seroterapiei şi îmi permit şi astăzi să prezint cîteva lucrări din străi nătate, recunoscînd partea cea mai importantă din prioritatea acest descoperiri. Astfel *W el ch,* unul din cei mai însemnaţi patologiş americani la Congresul medicilor americani, recunoaşte această pri ritate ; de asemenea prof. Giinther din Berlin, Bouchar Roger, Cornii în Franţa, admit importanţa primelor mele cercetă Mai cu seamă însă şcoala lui Ehrlich se pronunţă în mod hotărît această privinţă. în manualul său de seroterapie, în 1902, membr Institutului de Seroterapie din Frankfurt, Marx, se pronunţă în mod următor: „Richet şi Hericourt (1887) au presupus că se unui cîine imunizat în contra unor stafilococi ar avea o putere imu zantă mai mare decît serul cîinilor neimunizaţi. însă, cu mult mai i portante sînt lucrările iui Babeş din 1889, căci aici nu e vorba de presupunere sau de o constatare întîmplătoare, ci lucrarea e baz pe o idee bine concepută. Această idee a format baza şi pute impulsivă [1]) pentru toate descoperirile ulterioare, adică ideea era, substanţele trebuie să circule în sîngele animalelor imunizate, şi departe, că aceste substanţe imunizante se pot transmite la alte a male prin sînge.

[1]) Imboldul (N. R.).

Experienţele lui Babeş au fost făcute în vederea imunizării împotriva turbării. Că ideea sa era cea adevărată, cea exactă, aceasta a putut proba Babeş prin lucrarea din 1889, precum şi cea din 1891.

*Behring cu Kitasato au arătat în 1890 că imunitatea se poate transmite prin sînge şi împotriva tetanosului.

Din aceasta, reiese că ideea concepută pentru prima dată şi executată sistematic, a transmisiunii imunităţii prin serul animalelor imunizate, adică seroterapia, este o lege generală care nu se potriveşte numai pentru turbare, ceea ce nici n-a afirmat Babeş, ci această lege, care trece ,azi sub numele de legea lui Behring, zice deci că ^,serul unui individ imunizat în contra unei boale infecţioase, injectat la alt individ, poate produce imunitate împotriva acelei boale".

Nu pot însă nega că timpul e încă departe cînd prioritatea descoperirii mele, a seroterapiei, va fi recunoscută de toată lumea.

însă scopul principal al acestei comunicări este de a dezvolta pe scurt şi în mod critic progresele făcute în pătrunderea proceselor intime ce se petrec în organism, pentru a da sîngelui această putere miraculoasă de a preveni şi de a vindeca boalele, sau din contra, de a produce boalele şi moartea.

într-adevăr, sîngele sau serul unui animai poate să ne scape de boale, dar poate să ne şi dea boale, nu numai dacă provine de la un bolnav, dar şi dacă provine de la o anumită specie de animal sau de la un animal pregătit anume, avînd un sînge toxic.

Să vedem în prima linie care e puterea sîngelui animal. Deja de mult s^a stabilit de către Grohman, Fliigge, Fodor, etc, că sîngele normal omoară microbii, apoi s-a constatat că anume microbi sînt precipitaţi, aglutinaţi sau dizolvaţi prin sînge şi în fine, anume sînge distruge sau nimiceşte efectul diferitelor otrăvuri de natură organică sau chiar microbiană. Cu un cuvînt, sîngele ,,este un lichid cu totul particular", cum zicea Goethe şi cum credea poporul la toate naţiunile ; câte boale nu se vindecau cu sînge, câte filtre nu se preparau cu sînge, câte contracte diabolice nu se semnau cu sînge, câte conspiraţiuni nu se afirmau prin sînge.

într-adevăr, multe se petrec în sînge, despre care nici fantezia cea mai extravagantă nu-şi făcea idee.

însă nu orice sînge posedă atare calităţi ; sînt cai, care conţin în sîngele lor ser antidifteric, alţi cai nu numai că nu conţin acest ser, dar chiar preparîndu-i în vederea producţiunii serului, nu produc decît puţin din acest ser, pe cînd alţi cai, prin prepararea lor cu toxinele

difteriei, devin o adevărată podoabă, producînd în sîngele lor can
tăţi enorme de acest ser tămăduitor.

în tot cazul, puterea sîngelui poate fi mult augmentată prin t
tarea animalului sau omului cu anume substanţe şi ştiinţa s-a folo
de această constatare pentru a preveni şi a combate boalele.

în interesul progresului ştiinţei s-a pus înainte de toate, întrebare
pentru ce sîngele are această putere miraculoasă, de unde provine
şi dacă această putere este una, sau dacă împotriva diferitelor bo
sîngele are diferite arme ?

în conferinţele mele publice din anul acesta, am demonst
înaintea unui public distins şi numeros, mai multe serii de experie
convingătoare despre puterea sîngelui. Am făcut anume, următoar
încercări, care n-au fost făcute nicăieri în mod atît de complet şi
convingător. Am arătat : 1. un iepure la care am injectat cantităţi m
şi crescînde de otravă vegetală (din porumb stricat prin microbi tox
sau animală (venin de şarpe), timp de mai multe săptămîni ; 2.
iepure la care am injectat sub piele, cu 20 zile mai înainte, sîng
iepurelui nr. 1 imunizat; 3. un iepure vaccinat ca şi cel dintîi, la c
s-au scos în diferite rînduri cantităţi mari de sînge, de 3—4 ori
mari decît cantitatea integrală a sîngelui ce conţine animalul ; 4.
iepure la care s-a injectat sîngele imunizant al acestui animal, î
prin venesecţii repetate s-au scos în urmă cantităţi mari de sîn
5. un animal injectat cu sînge amestecat mai înainte cu otra
amestecul devenind cu totul inofensiv, neexistînd în amestec
otravă, nici ser liber ; 6. un iepure sănătos, inoculat cu sînge i
nizant cu două zile mai înainte •, 7. un iepure slab, tuberculos, t
tot astfel ; 8. un purcel de India[1]) injectat cu opt zile înainte ; 9.
iepure, injectat cu 30 de minute înainte direct în sînge 10. un iep
injectat cu acelaşi ser sub piele, cu 30 de minute înaintea experien
11. şi 12. iepuri sănătoşi şi netrataţi înainte.

Apoi, am injectat la toţi iepurii în mod egal ser antitoxic sau s
antiveninos al lui Calmette şi rezultatul a fost următorul: iepurel
a rezistat, ceea ce arată că acest iepure a fost vaccinat prin injecţ
de otravă în doze mici.

Cum se explică acest lucru ? Oare aceste doze s-au transform
substanţe apărătoare ? Imposibil ; căci ar fi trebuit ca din canti
mică injectată să se producă o cantitate mică de substanţe apărăto
s-a arătat însă prin experienţă că la un animal astfel vaccinat
extras cantităţi enorme de sînge, conţinînd cantităţi de 10 000 d

i) Cobai (N. R.)

mai mari cit era toxina introdusă şi cu toate acestea, animalul a rezistat la injecţiune şi sîngele lui injectat în cantităţi mici la un alt animal a prezervat şi pe acest al doilea animal împotriva toxinei sau a veninului. Trebuie deci fatalmente presupus că prin vaccinaţiune cu doze mici de otravă, organismul se obişnuieşte cu otrava, preparînd cantităţi mari de antitoxine, care apoi se găsesc în sînge.

Iepurele 2. a rezistat de asemenea, fiind injectat cu 20 de zile înainte, cu serul iepurelui nr. 1. Această experienţă arată că serul animalului vacinat are o putere preventivă împotriva otrăvirii ; va să zică, injectînd la un copil care a fost în contact cu un copil cu difterie, serul antidifteric, acest copil va fi ferit de orice infecţiune cel puţin 20 zile, ceea ce e suficient pentru a se stinge focarele de infecţiune difterică.

Insă experienţa nr. 8 arată că această putere preventivă depinde şi de specia animalului, căci întrebuinţînd aici un purcel de India în loc de un iepure, purcelul de India a murit în urma otrăvirii; experienţa nr. 9 şi nr. 10 arată că prevenirea boalei depinde şi de locul unde se injectează serul preventiv. Astfel, injectîndu-se acest ser în sînge cu 30 de minute înaintea otrăvirii, animalul nu va muri de otrăvire, pe cînd dacă serul s-a injectat sub piele cu 30 de minute înaintea otrăvirii, animalul nu va fi încă rezistent împotriva otrăvirii şi moare. Este deci de mare importanţă a cunoaşte condiţiunile cele mai favorabile pentru a putea preveni animalul. Acestea sînt, după experienţele noastre, precum şi după cele ale lui Behring, următoarele : se vindecă sau se previne animalul mai bine dacă se tratează cu sîngele aceleiaşi specii de animale ; astfel sîngele unui cal va vindeca cu mult mai sigur un cal bolnav, decît un iepure ; deja în anul 1890 am aplicat acest principiu în tratamentul turbării, extrăgînd sîngele omului imunizat, adică al meu şi al personalului institutului, pentru a preveni persoanele grav muşcate de lupi turbaţi, obţinînd rezultate excelente.

Cu toate acestea nu am putut constata cele afirmate de Behring, care presupune că acest ser ar avea aceeaşi putere ca şi vaccinul, adică otrava, căci, extrăgînd sîngele iepurelui nr. 4, tratat cu ser, animalul nu rezistă otrăvirii şi puterea sîngelui acestui iepure descreşte repede, pe cînd, cum am văzut, sîngele unui animal vaccinat cu otravă (imunizare activă) şi la care s-au extras cantităţi enorme de sînge, tot a rezistat şi a dat un sînge foarte activ.

Experienţa nr. 7 ne arată că injecţia cu ser nu are acelaşi efect la animalele bolnave ca şi la animalele sănătoase, căci iepurele nr. 6,

tratat două zile înainte cu ser, a rezistat otrăvii, pe cînd animalul nr. tratat tot astfel, a sucombat.

Cele mai bune rezultate vom obţine în tratamentul preventi dacă vom trata animalele ori în sînge, ori în piele, 24 de ore înaint otrăvirii.

Experienţa nr. 5 ne arată cele constatate de mine în 1894, adi al treilea mod de a preveni sau vindeca animalele, amestecînd ser cu otrava ; acest amestec cu totul inofensiv previne şi vindecă ar malul întocmai ca şi serul, cu toate că acest ser, în cazul de faţă, deja legat de otravă. într-adevăr, iepurele acesta a rezistat injecţiun

Asemenea şi animalul nr. 9 care, 30 minute înainte de injecţia otravă, injectat direct în sînge cu serul antitoxic sau antiveninos, scăpat, pe cînd acela care nu primise decît otrava, a murit după de minute.

Se naşte întrebarea : cum oare se pot explica aceste rezultat Cum oare lucrează otrava ? Vedem anume, că diferitele otrăvuri adresează diferitelor organe, dînd diferite simptome. Astfel, stricn lucrează asupra creierului şi măduvei, modificînd o parte din celul nervoase, lăsînd restul organismului intact.

Trebuie deci să existe o atracţiune particulară între celula r voasă şi otravă. Tot astfel şi otrava tetanosului şi microbul turb se adresează direct creierului şi măduvei, producînd leziuni care respund întocmai manifestărilor teribile ale acestor boale.

Tetanosul nu este altceva decît o iritabilitate mare a celul nervoase care produc contracţiunea muşchilor din anumite regiun lipsa de oprire a efectului iritaţiunii, adică, în tetanos se deteriore aparatul care opreşte continuarea la infinit a acţiunii celulei asu muşchilor, întocmai precum o sonerie electrică stricată sună n cetat, dacă i s-a defectat resortul care depărtează cele două conta

Cu alte cuvinte, otrava tetanică este atrasă de celulele nerv în care intră, pentru a strica acest aparat destinat de a dezlega tactul după încetarea iritaţiunii.

Ehrlich a căutat să explice acest proces prin teoria *catenelor laterale,* presupunînd că celula nervoasă posedă catene rale, adică afinităţi libere în felul inelului de benzină spre exen acestea fiind saturate prin diferite substanţe nutritive, fermenţi otrăvuri, cei din urmă producînd apoi o schimbare totală în chimi celulei. Aş zice că otrava tetanosului trebuie să aibă o afinitat substanţele care izolează curentele nervoase în interiorul celul transformînd aceste substanţe, din substanţe izolante în subs

conducătoare. în tot cazul, aşa numita teorie a lui Ehrlich nu poate fi decît o comparaţie, căci nu se poate presupune ca o celulă nervoasă să nu fie decît un molecul chimic oricît de complicat...

Aceasta este explicaţiunea unei părţi însemnate din acţiunea sîngelui împotriva otrăvilor microbiene, şi pe această acţiune se bazează seroterapia tetanosului şi a difteriei, precum şi acţiunea serurilor specifice împotriva veninului de şarpe şi a diferitelor otrăvuri vegetale.

în aceste cazuri, serul distruge sau contrabalansează otrava microbului, lasînd însă microbul însuşi intact.

într-adevăr, microbul tetanosului şi difteriei nu lucrează decît prin toxinele lor, pe cînd alţi microbi lucrează mai mult prin acţiunea lor vitală şi mecanică, precum şi prin substanţele ce constituie corpul lor propriu.

Serul sîngelui conţine însă substanţe care distrug chiar şi microbii, conţopindu-i şi dizolvîndu-i, precum au şi calitatea de a dizolva diferite celule ale organismului, adică conţin bacteriolizine, aglutinine, precipitine, hemolizine, citolizine, etc.

Vom căuta cu o altă ocaziune să pătrundem mecanismul intim al acelei calităţi a sîngelui care, mai complicat decît acela al antitoxinelor, ne permite însă să apreciem şi mai mult calităţile admirabile, în ceea ce priveşte apărarea, vindecarea, nutriţiunea şi distrugerea microorganismului din partea sîngelui...

II

într-una din şedinţele trecute am căutat să expun pe scurt cîteva rezultate ale studiilor moderne asupra sîngelui, rezultate de cea mai mare importanţă pentru apărarea organismului şi pentru vindecarea boalelor. Am arătat anume, cum descoperirea noastră asupra puterii sîngelui de a preveni şi a vindeca boalele a fost punctul de plecare al unor descoperiri din ce în ce mai importante, însă totodată din ce în ce mai complicate. înainte de toate, am arătat cum Ehrlich a căutat să explice această putere a sîngelui prin teoria sa a catenelor laterale, arătînd că anume celule posedă oarecare afinităţi sau braţe sau receptori, prin care atrag anume substanţe otrăvitoare şi care de o parte, intrînd în aceste celule, le irită şi de altă parte dacă sînt în cantităţi mai mari, le distrug chiar. Iritaţiunea provoacă o reproducere abundentă a braţelor, a receptorilor sau a catenelor laterale, care se detaşează şi se găsesc libere în sînge...

Putem zice că celulele, globulele de sînge şi serul diferitelor animale este încărcat de sute sau de mii de substanţe, de receptori şi de complemente pentru cele mai diferite scopuri.

Acelea care ne interesează mai mult dintre ele, sînt *acelea care previn şi vindecă boala.* Şi aici, precum în patologia experimentală în general, aceste proprietăţi binefăcătoare sînt în legătura cea mai strînsă cu proprietatea tocmai contrarie, adică cu predispunerea pentru boală şi cu producerea de boală. Se ştia de mult că există animale al căror sînge este toxic pentru alte animale, dizolvînd globulele roşii.

Apoi Belfanti şi Carboni au găsit că dacă injectăm sîngele iepurelui la un cal, sîngele acestui cal omoară iepurii asemenea prin dizolvarea globulelor roşii.

Aici vedem deci o analogie cu legea stabilită de mine, după care sîngele unui animal tratat mai înainte cu produsele unei boale devine capabil de a combate această boală.

Lucru însă nu este aşa de simplu, căci Bordel a arătat că încălzind sîngele la 56° o jumătate de ceas, acesta îşi pierde calitatea de a dizolva globulele roşii ale speciei respective. însă acest sînge încălzit nu şi-a pierdut calitatea de a influenţa globulele roşii în sensul unei sensibilizări, adică globulele roşii nu se dizolvă; însă dacă se adaugă acum, la amestecul serului inactivat (încălzit) cu globulele roşii, o picătură de ser de sînge normal, imediat se produce dizolvarea globulelor roşii.

Cu cît cantitatea acestei substanţe sensibilizante va fi mai mare, cu atît mai puţin ser normal va fi necesar pentru a produce dizolvarea celulelor roşii...

Asemenea fenomen se poate constata şi în distrugerea sau dizolvarea microbilor. Dacă introducem în peritoneul unui animal, de exemplu al unui cobai, microbii slăbiţi ai holerei, animalul nu moare, ci din contra, lichidul peritoneal capătă proprietatea, de a distruge bacilii holerei neslăbiţi. Acest lichid poate de asemenea să fie inactivat Prin căldură, astfel încît nu dizolvă bacilii holerei, ci îi sensibilizează numai ; este însă suficient a adăuga o picătură de ser neîncălzit pentru a face ca bacilii astfel pregătiţi, să fie dizolvaţi. Cu alte cuvinte aici avem de-a face cu o dizolvare a unor celule sau a unor corpi complicate... adică avem a face cu un fel de nutriţiune după procedeul ^ai complicat, despre care am vorbit.

Există însă o diferenţă esenţială între nutriţiune şi hematoliză sau bacterioliză...

. Mai trebuie să constat că concepţiunea primitivă a lui Bordet asupra acestui proces nu era cu totul exactă. întîi că nu putem vorbi de o adevărată sensibilizare generală... Mai departe, Buchner şi Bordet greşesc, presupunînd că complementul sau alexina, ar fi una şi aceeaşi substanţă pentru cele mai variate acţiuni şi că unui şi acelaşi complement poate să lucreze asupra oricărei substanţe sau a oricărui .corp sensibilizat.

într-adevăr, această pretinsă sensibilizare se observă nu numai în nutriţiune, în distrugerea globulelor roşii, în distrugerea microbilor, dar şi în distrugerea celor mai variate celule, precum şi în anume procese de coagulare, de precipitare, de aglutinare, de contopire, precum şi în cele mai variate fermentaţiuni. Bordet a arătat într-adevăr, că mai multe feluri de sensibilizări se activează printr-unul şi acelaşi complement, dar imediat după aceea Ehrlich a dovedit că neapărat unul «şi acelaşi complement poate să activeze două feluri de sensibilizări ; dar pentru un al treilea fel, de exemplu de a produce o fermentaţiune sau o precipitare, trebuie iar un alt complement, adică, pe de o parte amboceptorii sau receptorii sînt diferiţi şi specifici pentru fiecare proces, pentru fiecare fel de animale sau celule, pe de altă parte nici complementele nu sînt unice, cum credeau Buchner şi Bordet, ci şi ele sînt diferite, deşi mal puţin specifice decît receptorii sau amboceptorii.

Se naşte acum întrebarea, care poate să fie originea acestor diferite corpuri ? Nu este îndoială că, într-un moment dat, receptorii şi complementele se găsesc în serul sîngelui ; tot atît de neîndoios este că originea lor trebuie să fie organismul viu şi activ, cu alte cuvinte celulele organismului, precum nici un produs vital nu se poate naşte fără intermedierea[1]) celulelor. Mecinikov de mult a expus teoria fagocitozei, spunînd că acţiunea organismului în contra infecţiunii şi a microbilor constă în aceea că anume celule mănîncă microbii. De atunci s-a dovedit că Mecinikov s-a înşelat, dar acest savant şi-a schimbat teoria şi astăzi numeşte „fagocitoză" nu numai mîncarea microbilor de către celule, ci orice proces de distrugere a microbilor la care intervin şi celulele...

Desigur că Mecinikov are un mare merit în concepţiunea generală a nutriţiunii intime, în raportul ei cu distrugerea microbilor. Dînsul a căutat să grupeze celulele active din nutriţiunea şi din apărarea organismului în două grupe mari, în microfagi şi macrofagi, afirmînd că microfagii ar fi acei care nu numai în stare vie distrug mi-

*) Mijlocirea, ajutorul (N. R.).

crobii, dar dizolvîndu-se, ele ar pune în libertate o substanţă, aşa numita microcitază, care este indispensabilă pentru dizolvarea microbilor Î această microcitază reprezentînd anume complementul lui Ehrlich **isau** alexina lui Buchner şi Bordet. Sînt experienţe care par a fi cu totul doveditoare pentru această presupunere, între care putem cita acelea ale compatrioţilor noştri d-nii Cantacuzino şi Levaditi.

Aceste experienţe au căutat să arate înainte de toate, că în interiorul organismului normal, serul niciodată n-ar distruge microbii şi că microbii sînt întotdeauna mîncaţi de celule. De la început m-am opus acestei concepţiuni, prea categorice, nu numai pentru că am dovedit împreună cu mulţi alţi autori, că în eprubetă, *in vitro,* serul sîngelui anume pregătit fără nici o celulă... distruge microbii, dar fiindcă am arătat că într-o serie de boale infecţioase, microbii pot foarte bine trăi în interiorul celulelor şi continuă acolo acţiunea lor vătămătoare Atît alţi autori, cît şi eu singur, am arătat că prezenţa microbilor în celule nu înseamnă că celulele s-ar fi luptat şi ar fi distrus microbii ci că, în multe cazuri, microbii înglobaţi erau deja dinainte slăbiţi sau morţi şi au fost înglobaţi tocmai din cauza aceasta.

Există o literatură întreagă pentru a lămuri această chestiune însă nici pînă astăzi afirmările lui Mecinikov amintite mai sus n-au putut fi dovedite ; din contra, cu toată ingeniozitatea lucrărilor lui Mecinikov, cu tot talentul lui şi al elevilor săi, tot mereu se descoperă dintr-o parte şi alta greşeli în explicarea experimentelor şi în fine Mecinikov a fost nevoit să retragă teoria sa primitivă[1]) absolută şi să emită teoria citazelor. Aş merge prea departe dacă aş intra în amănuntele acestor experienţe, făcute de o parte şi de alta pentru a dovedi sau pentru a distruge această a doua teorie ; pot aminti numai că ultimele afirmări ale lui Mecinikov asupra acţiunii leucocitelor care ar produce prin distrugerea lor citaze — complementul necesar pentru nimicirea microbilor — au fost combătute în cele din urmă de Pfeiffer şi de elevii săi, care au căutat să arate că afirmările lui Mecinikov ce servesc chiar ca bază acestei teorii ar fi greşite, şi anume : nu ar fi exact că microbii nu s-ar distruge în acele lichide ale corpului, care nu conţin leucocite sau microfage ; s-a arătat mai departe că şi în umoarea apoasă şi în lichidul de edem microbii se distrug. Mecinikov a afirmat că, dacă prin injecţiuni de bulion se garantează leucocitele în contra dizolvării, microbii introduşi în peritoneu nu s-ar distruge în **ser.** Experienţele acestor di

*) Iniţială (N. R.).

urmă autori, precum şi ale noastre, au arătat că, cu toate acestea, se produce o dizolvare a microbilor liberi.

Proba cea mai evidentă a lui Mecinikov este că leucocitele care nu mai conţin nici o urmă de ser, ar distruge microbii mult mai bine decît serul.

Experienţele lui Pfeiffer şi ale lui Ascher au arătat din contră, că leucocitele bine spălate şi care nu mai conţin deci urme de ser, sau leucocitele distruse în mod artificial, nu distrug microbii.

Cu toate acestea Bordet şi Mecinikov au un mare merit în descoperirea unei lupte tot atît de importante care se petrece în interiorul organismului, adică au arătat felul cum organismul se luptă împotriva celulelor şi diferitelor substanţe toxice şi fermentative.

Am apreciat deja experienţele fundamentale asupra hemolizinelor şi putem încă adăuga că în acelaşi mod precum se prepară hemolizina, Mecinikov a putut să producă şi substanţe care dizolvă sau distrug leucocitele, spermatozoizii, epiteliile vibratile (Dungern) şi elemente glandulare. Din contra, în acelaşi mod precum se produc substanţe antitoxice sau antimicrobiene, se pot produce şi substanţe care protejează globulele roşii sau diferite celule, în contra acţiunii hemolizinelor. Nu avem decît să obişnuim, să stimulăm un animal prin doze mici şi crescinde la acţiunea hemolizinelor, şi vom obţine prin acest procedeu ca serul acestui animal să capete facultatea de a conferi imunitatea împotriva acestor hemolizine.

Dar mai mult, s-a constatat că ,în organismul normal, există deja antihemolizine preformate, care neapărat joacă un rol important pentru a apăra organismul în contra Uzinelor şi citotoxinelor care se găsesc în sînge şi care ameninţă tot mereu organismul normal de a fi distrus de propriile sale lizine şi toxine. Distingem izolizine, adică substanţe din sîngele aceleiaşi specii, care ar distruge globulele roşii ale unui alt individ din aceeaşi specie, şi autolizine, adică substanţe formate la acelaşi individ, care ar distruge celulele şi hematiile proprii. Trebuie însă să constatăm că fapte de această natură, ce-mi explic printr-o selecţiune naturală, nu sînt bine dovedite.

Ne veţi întreba, în fine, ce rezultate practice s-au obţinut pînă acum din toate aceste teorii şi descoperiri. Rezultatul cel mai evident în această privinţă s-a obţinut neapărat în combaterea şi în prevenirea boalelor infecţioase, anume prin prepararea serului antidifteric, şi tocmai cercetările din urmă ne-au arătat calea pe care va trebui s-o urmăm, spre a descoperi atare seruri antitoxice şi antimicrobiene, destul de eficace pentru a combate şi alte boale, Astfel, la institutul

nostru am produs cel dintîi un ser eficace în contra tuberculozei an
malelor, în contra turbării,tîn contra răpciugii ; există un ser efica
în contra febrei tifoide, în contra unor anumiţi streptococi, în cont
tetanosului; dl. Manicatide încearcă acţiunea unui ser împotri
tusei convulsive ; am întreprins prepararea unui ser individual
contra cancerului ; am dovedit posibilitatea unei seroterapii a pe
grei ; s-a încercat o seroterapie a influenţei (Slătineanu), a pne
moniei etc ; descoperirea unor substanţe antitoxice în sîngele vite
cornute, lucrînd în contra răpciugii, făcute la institutul nostru tocn
în timpul din urmă, a fost reluată şi întrebuinţată pentru vindeca
morvei ; asemenea, există seruri eficace împotriva boalelor porcil
vitelor, păsărilor. Un alt rezultat este mai mult de natură diagnosti

Astfel, faptul că serul unui animal, preparat prin sîngele unui
animal, capătă proprietatea nu numai de a distruge globulele roşii,
şi de a le contopi şi a produce un precipitat la cel dintîi animal,
întrebuinţează cu cel mai mare folos în medicina legală pentru
constata dacă o pată de sînge este produsă de sînge de om sau
sînge de animal (Uhlenhuth). De asemenea, se poate constata p
tratarea unor animale cu laptele unei specii determinate, da'că lapt
provine de la vacă sau de la un alt animal. In fine, s-a constatat
tratînd un animal cu suc de muşchi de la un anumit animal, se
celui dintîi animal va produce un precipitat, numai în sucul expri
din carnea animalului al doilea. Prin acest procedeu se poate const
în mod foarte uşor dacă o anumită carne este de bou, de bivol
de cal etc. Şi la institutul nostru, la laboratorul de chimie lega
precum şi în laboratorul de igienă din Iaşi, se prepară deja atare
ruri, care vor fi neapărat de utilitate mare pentru poliţia sanitară
chiar pentru medicina legală.

Cu toate acestea, putem afirma că întrebuinţările practice gă
pînă acum sînt neînsemnate faţă de imensa importanţă a faptelor
bîndite şi a rezultatelor obţinute în laborator. Astfel, nu suferă în
ială că pe baza acestor studii se vor găsi nu numai seruri pe
combaterea celor mai multe boale infecţioase, dar se va găsi mo
de a influenţa în mod specific diferite organe bolnave, precum
arătat aceasta prin tratarea cu substanţă nervoasă şi precum lucră
d-lui I. Cantacuzi no arată calea în care s-ar putea trata în
specific boalele sîngelui.

Asemenea, se pot influenţa rinichii prin prepararea sîngelui
celulele rinichiului. Am încercat să prepar sîngele prin celulele

ceroase ale indivizilor operați de cancer, pentru ca serul acestui sînge să distrugă celulele canceroase şi să prevină recidivele.

Am încercat în fine să previn sau să vindec anumite leziuni vasculare şi de piele, prin prepararea animalelor în contra sîngelui respectiv, şi am întreprins cercetări pentru a influența diferitele părți ale sistemului nervos, prin seruri specifice ale animalelor tratate cu părțile respective ale centrilor nervoşi.

Am ținut să pun academia în curent cu aceste 'Chestiuni atît de importante şi complicate ale bacteridlogiei şi ale medianei experimentale. Aceste chestiuni ocupă în prezent, într-un mod aproape exclusiv, institutele şi laboratoarele noastre speciale şi am crezut util să arăt chiar direcțiunea în care lucrăm şi unele din rezultatele deja obținute pe acest teren la noi în țară, şi de către autori romîni.

VARIETĂȚILE ŞI SPECIILE MICROBILOR Si RAPORTUL LOR CU ORGANISMELE SUPERIOA

Cercetările moderne asupra microbilor au modificat mult noțiu noastră generală asupra condițiunilor vieții şi asupra originii prim ființe viețuitoare. Este o noțiune curentă că primele organisme a fost nişte amibe, protozoare inferioare, şi anume, constituite de m protoplasmatice, cum ar fi ,,Urschleim'-ul lui Haeckel, autor a căutat să explice chiar viața, prin calitățile chimice şi morfolo ale protoplasmei. Starea de agregație a protoplasmei şi schimbă chimice ale acestei substanțe, anume, descompunerea substanțelor lorice, producțiunea de acid carbonic, s-au privit ca condițiuni fu mentale şi generale a vieții.

Cu toate acestea, astăzi trebuie să admitem că primele organi trebuie să se fi dezvoltat înaintea apariţiunii amibelor şi chiar a p telor inferioare, căci este neîndoios că adevărații protiști trebuie fi fost cei mai puțin pretențioşi în ce priveşte compozițiunea, alim tațiunea, precum şi toate condițiunile de existență. In această privi nu este îndoios că bacteriile corespund cu mult mai mult acestor co țiuni decît amibele, fiind mult mai mici, de o compoziţiune chim şi morfologică mai simplă, variind compoziţia lor după mediul în trăiesc, neavînd trebuință de compuşi carbonici pentru nutrițiunea mulțumindu-se cu substanțe anorganice, precum sînt hidrogenul furos ,amoniacul sau chiar şi azotul aerului, pe care le pot oxida transforma pentru a servi nutrițiunii şl asimilațiunii lor. Aseme pe cînd protoplasma nu poate trăi decît în limite înguste de te ratură, anume bacterii pot trăi la temperatura de 0° pînă la peste Tot aşa microbii au cele mai largi condițiuni de existență în nat posedă o energie vitală, o proliferabilitate şi o variabilitate eno

Sînt microbi care trăiesc în condiţiunile cele mai defavorabile, care trăiesc cu aer sau fără de aer, alţii trăiesc numai în ţesuturi vii, alţii în împrejurări în care nici o altă fiinţă vie nu găseşte posibilitatea de a trăi.

Vedem deci, că microbii trebuie puşi pe o treaptă inferioară faţă de cele mai mici plante sau animale ; ele însă nici nu intră proprhi-zis în acest mare grup de fiinţe, care au fost puse la un loc de Haeckei sub numele de „protişti", şi din care s-ar fi dezvoltat atît animalele cît şi plantele, căci aceşti protişti au condiţiuni mai complicate, mai pretenţioase de existenţă, decît bacteriile. Astfel, cred că ar fi raţional â adăuga la clasificarea lui Haeckei încă o treaptă inferioară şi care într-adevăr ar corespunde trecerii lumii anorganice în cea organică, întocmai cum trecerea lumii organice în cea anorganică este opera bacteriilor. însă această lume a bacteriilor nu se ridică în seria filogenetică întotdeauna prin regnul protiştilor, ci se poate dezvolta şi în direcţiunea regnului vegetal. Numai într-atîta aş face concesiuni botaniştilor, care ar voi să înglobeze microbii în regnul vegetal.

în teză generală însă, trebuie să constatăm că bacteriile nu sînt plante sau ciuperci inferioare, precum s-a afirmat în timpurile din urmă, căci le lipsesc anume caractere ale plantelor, cu toate că microbii au o rudenie evidentă tşi cu algele, şi anume cu cianoficeele, atît din punctul de vedere al formei şi al dezvoltării, cît şi al nutriţiunii cu substanţe simple minerale, producîndu-se o adevărată sinteză a molecuiului de albumină, din atare substanţe. în schimb, alte bacterii sînt înrudite mai cu seamă cu mucegaiurile, anume cu streptotricheele, care formează un grup de tranziţiune între bacterii şi mucegaiuri. Pe de altă parte, bacteriile prezintă şi forme de trecere către protiştii propriu-zişi, şi anume către protozoare. Astfel, cred că am putut stabili în mod destul de sigur că microbul descoperit de mine, al hemoglobinuriei sau al febrei de Texas, prezintă o mare tranziţiune, prin caracterele sale morfologice şi prin reacţiunile sale chimice. în fine, mulţi microbi prezintă flagele şi altfel de caractere comune cu protozoarele inferioare, printre care aş menţiona în prima linie prezenţa corpusculilor metacromatici descoperiţi de mine la bacterii, precum şi la formele lor de tranziţiune.

Din punctul de vedere al tranziţiunii bacteriilor în mucegaiuri, această trecere este probată mai cu seamă prin anume constatări, care ne interesează mai de aproape şi asupra cărora trebuie să insistăm.

Discuţiunea asupra unei atare legături între bacterie şi muc
este veche, datînd de la lucrările lui Naegeli, Hallier etc.
şeala acestor autori era că, presupunînd o trecere între bacteri
mucegai? au crezut că pot afirma că orice bacterie poate trece în
bacterie sau chiar în mucegai, sau că bacteriile ar fi numai r
stadii de dezvoltare a diferitelor mucegaiuri. S-au ridicat în co
acestor vederi greşite botaniştii şi microbiologiştii cei mai dist
ca Brefeld, Sachs, Cohn. precum şi Pasteur, Koch şi a
care tind a dovedi specificitatea bacteriilor. însă această reacţiun
mers prea departe, astfel încît Koch şi şcoala lui afirmau că fie
bacterie patogenă îşi păstrează întotdeauna caracterele sale mo
logice, chimice şi biologice. M-am ridicat, unul dintre cei dintîi
contra acestei concepţiuni prea absolute, arătînd anume pentru
crobii holerei, dar şi pentru diferiţi alţi microbi, precum şi ace
tuberculozei, că unul şi acelaşi microb patogen poate să se prez
sub diferite forme. Astfel bacilul holerei, după felul de nutriţiun
de cultură, se poate prezenta cînd sub forma rotundă, mai mică
mai mare, cînd ca bastonaş mai scurt, mai lung, mai subţire,
gros, cînd ca filament spiral. Aceste cercetări s-au făcut în ac
timp, cît şi în urma mea, pentru o serie de alte bacterii, astfel
astăzi nimeni nu mai insistă asupra constanţei de formă a bacte
patogene.

însă am mers şi mai departe, revizuind diferenţele semnalat
către botanişti, mai cu seamă între bacteriile şi ciupercile superi
anume, streptotricheele şi *Beggiatoa* reprezintă forme mai înalte
microbilor, fiind tranziţiuni spre plante superioare. Diferenţa între
teriile propriu-zise şi între acele forme ar fi că bacteriile infer
n-ar forma nici ramificaţiuni adevărate, nici n-ar prezenta o d
bire între vîrf şi bază, n-ar forma micelii, nici tuburi partic
de celuloză, care ar caracteriza anume cuperci, precum sînt a
miceţii. în acelaşi timp, s-au descoperit anume paraziţi la
şi la animale, care aveau şi unele caractere ale bacteriilor şi a
ale ciupercilor superioare. Dintre acestea, ne interesează mai cu se
aşa-numitul *actinomices,* care prezintă un sistem de fire fine c
reţea în centru şi raze la periferie, producînd abcese şi tumori,
cu seamă pe oase.

Examinînd mai de aproape acest parazit, am constatat urmă
rele : 1) Miceliul prezintă mai mult caracterele unor bacili car
colorează după metode caracteristice pentru anume bacterii (Gr
2) Am arătat că razele ciupercii conţin nişte spori mai rezistenţi,

servesc pentru păstrarea vitalităţii şi pentru reproducţiune. 3) Aceste încjfoşări terminale ale microbilor sînt înconjurate de o substanţă striată, formînd o capsulă de protecţiune în jurul sporilor şi al parazitului. Aceste afirmări au fost aprobate curînd de Bostr6m, sub al cărui nume trec astăzi în parte şi constatările mele, pe cînd numai interpretarea asupra croselor, ca substanţă capsulară şi de protecţiune, trece ca teorie a mea. Prin aceste constatări am arătat totodată că între bacterii şi *actinomices* există o legătură mai strînsă decît se credea pînă atunci. Deja mai înainte (1882), arătasem şi desemnasem că bacteriile tuberculozei, precum şi ale leprei în anume condiţiuni, se pot ramifica şi pot arăta la extremităţi o îngroşare ; apoi Mecinikov şi Straus au constatat de asemenea o înmugurire a bacilului tuberculozei. Aceste fapte însă erau cu totul excepţionale. Cu toate acestea, se vedea din ce în ce mai mult că bacteriile inferioare, în anume condiţiuni de viaţă, şi mai cu seamă în condiţiuni mai puţin favorabile, îşi pot schimba caracterul, formînd ramificaţiuni, măciuci, capsule terminale, întocmai ca la *actinomices.* îndreptînd atenţiunea mea asupra acestor fapte, am putut găsi din ce în ce mai mulţi microbi la care putem constata o ramificare şi o deosebire între extremitate şi bază. în această ordine de idei, am studiat mai cu seamă un grup de bacterii din cele mai importante pentru om, adică streptococii, arătînd că aceşti microbi reprezintă forme de tranziţiune între microbii cei mai primitivi şi între streptotrichee. Microbii aceştia formează lanţuri. Dacă însă se tulbură diviziunea regulată a microbului, se produc ramificaţiuni şi, împiedicîndu-se dezvoltarea mai departe, se nasc îngroşări, sau butoane, sau măciuci terminale. Am constatat mai departe atare streptococi patogeni capsulaţi, sau mai bine zis aşezaţi în interiorul unor tubi gelatinoşi prin care lanţurile şi ramificaţiunile sînt fixate, aceste forme apropiindu-se de grupul *leuconostoc.* Am descoperit mai departe nişte microbi, adică grupul ascobacteriilor, în care se pot constata cele mai variate forme de creştere şi de diviziune, de ramificaţiuni, de formaţiuni capsulare, arătînd toate trecerile între diferitele forme ale microbului şi ale ciupercilor superioare. Ceea ce caracterizează aceste bacterii, şi aş zice bacteriile în teză generală, este că ceea ce la organisme superioare formează un caracter stabil pentru a deosebi specii, ordine sau chiar clase întregi, şe dezvoltă de multe ori la acelaşi fel de microbi, constituind de multe ori caracterele unei varietăţi artificiale şi pasagere. *Putem zice că şi acest caracter, adică variarea [1]) caracterelor esenţiale ale formei şi*

[1]) **Variabilitatea (N. R.).**

ale vieţii microbilor;-constituie o probă importantă pentru infe
tatea acestor microbi, şi ne îndreptăţeşte a presupune că microbii
acele fiinţe din care, din cauza unei variabiîităţi extraordinare, p
uşor să se diferenţieze toate celelalte organisme.

Am constatat cel dintîi ramificaţiuni pe bacilul difteriei, ară
totodată că extremitatea acestui bacii are o structură analogă
măciuca actinomicesului, constatînd o rudenie a acestui microb, an
pe de o parte cu streptococi, pe de alta cu *actinomices.* Chiar
microbii cei mai bine studiaţi pînă acum şi care serveau ca tip ba
riilor propriu-zise, aşa spre exemplu la bacilul cărbunelui, am p
constata, prin anume condiţiuni de cultură, ramificaţiuni şi măc
terminale. în fine, în timpul din urmă, într-o lucrare făcută împre
cu fostul meu elev, dr. Levaditi, am putut arăta că, în an
condiţiuni, bacilul tuberculozei poate să-şi schimbe caracterele as
încît se dezvoltă exact ca şi *actinomices.* Acelaşi fapt s-a cons
în urmă pentru toată seria microbilor care seamănă cu acest ba
Mai cu seamă prin această din urmă descoperire, am făcut să di
deosebirea dintre bacteriile inferioare şi cele superioare şi am
să dărîm cu totul limita sistematică ridicată între bacteriile pro
zise şi ciupercile superioare, astfel încît definiţiunea microbilor
a bacteriilor superioare, trebuie să fie schimbată în mod radical.

Astăzi, faţă de cercetările moderne asupra bacteriilor, nu
putem admite nici un caracter izolat pentru a distinge microbii
ciuperci, căci nici lipsa de ramificaţiuni, nici felul înmulţirii, nici
de vîrf sau de bază, nici lipsa unei segmentări, în fine nici car
rele şi produsele chimice ale microbilor, nu se mai pot întreb
pentru diferenţiere.

Nu trebuie să credem că din această pricină diferitele form
microbi ar putea să treacă în diferitele forme ale ciupercilor, cu
credea înainte, ci trebuie afirmat că (întocmai precum diferitele sp
ale microbilor nu se pot deosebi printr-un singur caracter) bact
logia *nu suportă nici un sistem artificial de clasificare.* Trebuie
părat să deosebim diferiţi microbi prin totalitatea caracterelor, pre
şi prin anume forme şi produse caracteristice ; bacteriologia mod
insistă mai cu seamă asupra celor din urmă caractere, afirmînd
un anume microb, producînd o boală sau o fermentaţiune spec
cultivîndu-se exact în aceleaşi condiţiuni în care a produs boala
alte fenomene caracteristice, trebuie să se prezinte întotdeauna
aceeaşi formă, producînd aceeaşi boală sau aceleaşi fenomene.

După părerea mea însă, această concepţiune, deşi acceptabilă îrt teză generală, de multe ori nu se poate aplica în practică, căci cum am zis, microbii sînt foarte variabili, şi de multe ori nu stă în puterea noastră a reproduce exact condiţiunile în care microbii îşi desfăşoară o anume acţiune.

Astfel există microbi care produc totdeauna una şi aceeaşi boală. *Insă nu încape îndoială, că cea mai mare parte a microbilor patogeni produc diferite boale, sau după ce au produs o boală îşi pierd cu totul însuşirea de a mai produce aceeaşi boală.* Aceşti din urmă microbi sînt însă mult mai neglijaţi de către bacteriologi ; cu toate acestea ei probează că, cu toate metodele fine bacteriologice, în cele mai multe cazuri, nu sîntem în stare de a păstra anume caractere ale microbilor. Alte caractere sînt însă mai stabile şi se adresează la grupe mai mari de microbi, dar tocmai acele caractere sînt de multe ori comune şi pentru microbi şi pentru ciupercile superioare. Aşa spre exemplu, am putut constata că din acest punct de vedere streptotricheele, şi anume actinomicesul, stau mai aproape de microbi decît alţi microbi de aceiaşi fel ; am putea zice că microbul tuberculozei stă mai aproape de streptotrichee şi de anumite forme de actinomicoză decît de ceilalţi bacili. Astfel multe streptotrichee se colorează în acelaşi mod particular ca şi bacilul tuberculozei, adică bacilul tuberculozei se poate distinge prin coloraţiune, de aproape toţi ceilalţi bacili, dar prin această coloraţiune nu se poate distinge de multe streptotrichee. S-a constatat de mult că tuberculina, adică substanţele extrase din bacilul tuberculozei, produce la bolnavii de tuberculoză o anumită reacţiune, pe cînd ea nu dă nici o reacţiune la 'alte boale bacteriene ; dar această substanţă produce o reacţiune şi la oamenii atinşi de actinomicoză.

Este încă de discutat în ce fel să se numească şi să se grupeze bacteriile superioare sau formele de trecere între bacterii şi ciuperci. Noi, deocamdată, împreună cu mulţi alţi autori, le vom numi streptotrichee. Formele de trecere între unele şi altele sînt bacilul tuberculozei şi microbii asemănători. începînd cu bacilul tuberculozei există o serie filogenetică aproape neîntreruptă, care merge pînă la bacteriile cele mai simple. în această serie se cuprinde, cel puţin după cercetările mele, grupul difterideelor, ai streptococilor, al diplococilor, al cocilor şi al microbacteriilor.

în ce priveşte importanţa streptotricheelor, ele formează paraziţi vegetali şi animali ; mai mult ne interesează actinomicesul, această ciupercă radiată, care vegetează deasupra diferitelor graminee şi,

împreună cu spicul grînelor, intră în gură, la animale şi la o produce abcese şi tumori. Este curios că la noi în ţară actinomi este foarte rară la om şi chiar destul de rară şi la vite.

S-a constatat încă o serie de streptotrichee, formînd de asem colonii ca actinomicesul, însă fără a forma raze : *streptotrix.* în grup mai intră *cladotrix* şi *leptotrix,* specii care sînt însă mai p caracteristice şi probabil intră deja în grupul bacteriilor propriu- al schizomiceţilor.

Printre actinomiceţi, s-au descris mai multe forme care pr boale la om şi animale ; fiecare din acestea trebuie privită ca o in dualitate aparte. De asemenea, printre diferitele varietăţi ale str trixului, există mai multe forme patogene ; astfel s-au descris co tiuni ale căilor lacrimale provenite de la aceşti microbi, apoi N o c descrie un *streptotrix* producînd o boală a boului din Guade formîndu-se nişte abcese sub piele. S-a mai constatat atare abce la cîini ; alţi streptotricşi s-au găsit în boale inflamatorii şi în a la iepurii de casă, apoi la capre, la cai.

Interesantă este ciuperca care produce aşa-numitul picio Madura, pe care am studiat-o mai de aproape şi care produce a şi distrucţiuni ale picioarelor, mai cu seamă în India. Aceste s m-au condus la convingerea, că nu este posibil a face o deos esenţială între diferitele bacterii superioare, anume, că grupul de comiceţi sau de ciuperci inferioare nu poate să fie împărţit, cum autorii, în diferitele specii: 1) *Actinomices,* 2) *Streptotrix,* **3)** *Clac* 4) *Leptotrix,* din simpla cauză că aceste deosebiri se bazează pe caractere cu totul nestabile. Aşa am arătat că şi bacteriile pr Tamificaţiuni adevărate, astfel Încît dacă nu s-au constatat în ordinar astfel de ramificaţiuni la *cladotrix* şi *leptotrix,* nu este ni îndoială că ele posedă astfel de ramificaţiuni, precum m-am convinge dintr-o cultură de *cladotrix* şi din examenul unui *lep* Mai departe, am putut arăta că *Streptotrix Madura,* în anume condi nu produce ramificaţiuni, ci pseudoramificaţiuni. Nu numai atît, şi dezvoltarea şi structura culturilor artificiale ale diferitelor *a mices,* streptotrichee, cladotrichee, şi chiar ale microbilor din g bacilului tuberculozei, prezintă analogii atît de mari, încît nu îndoială că toate caracterele distinctive presupuse pînă acum p aceste forme nu există, astfel încît pentru diferenţierea acestor rite forme nu ne rămîne decît, după cum am zis mai înainte, c tarea tuturor caracterelor ce prezintă aceste diferite forme, în ace condiţiuni de existenţă, adică studiate în mod paralel.

Examinate din acest punct de vedere, aceste microorganisme aparţin unui singur grup mare, grup care însă nu poate fi împărţit în grupe mai mici sau în specii, cum vor autorii, ci fiecare membru din acest grup este o individualitate sau o varietate naturală, ale cărei caractere se pot schimba în anume condiţiuni, dar totalitatea caracterelor va rămîne stabilă şi va caracteriza îndestul fiecare individ sau varietate. Putem distinge neapărat în interiorul acestui grup o serie de tranziţiuni, începînd cu forme care stau foarte aproape de bacteriile inferioare, apoi forme care se deosebesc din ce în ce mai mult, la care anume, caracterele speciilor mai înalte se pronunţă din ce în ce mai mult, devenind din ce în ce mai stabile, pînă ce ajungem la forme care prezintă o asemănare evidentă cu ciupercile inferioare.

Am crezut interesant a aduce înaintea academiei aceste studii şi chestiuni, care nu intereseazâ numai pe medic sau pe bacteriolog, ci sînt menite a arunca mai multă lumină [asupra] originii lumii organice, *arătînd că noţiunile curente asupra condiţiunilor vieţii sînt mult modificate, în sensul unei simplificări a condiţiunii de existenţă, precum şi a unei variabilităţi atît de mari, încît la aceste iiinţe inferioare, clasificarea, şi anume stabilirea speciilor, devine aproape imposibilă.*

IMPORTANŢA BACTERÎOLOGÎEI ÎN ANATOMIA PATOLOGICĂ

Descoperirile epocale asupra microbilor au modificat în
radical anatomia patologică, care pînă atunci s-a ocupat ap
exclusiv cu descripţiunea, cu morfologia leziunilor pricinuite de b
Cu toate acestea putem afirma că anatomia patologică a cont
mai mult decît orice altă doctrină, la crearea erei bacteriolo
bacteriologia însă a transformat-o într-o ştiinţă mai înaltă, care n
mai mulţumeşte cu descrierea leziunilor, ci se ocupă în prima lin
cauzele boalelor în raport cu sediul şi cu înfăţişarea lor. Ace
transformare aş putea zice că datează de la 1875 pînă la 18?2, şi
că nu greşesc dacă fixez începutul erei bacteriologice în această e
căci cu toate că deja înainte, botaniştii, ehimiştii şi patologişt
făcut multe cercetări importante asupra microbilor, totuşi de
atunci s-au publicat deodată în Franţa şi mai cu seamă în Gern
metode exacte ştiinţifice şi descoperiri generale şi absolut conv
toare, cercetări care au arătat toată întinderea şi importanţa
riilor în natură şi mai cu seamă în producerea boalelor. In ac
categorie intră admirabilele lucrări ale lui Pasteur asupra be
vinului, asupra vibrionului septic, a holerei găinilor, a furuncu
cercetările lui Davaine asupra cărbunelui, lucrările lui K
asupra etiologiei infecţiuni! prin plăgi, a cărbunelui şi asupra te
bacteriologice, studiile lui Chauveau asupra predispoziţiun
a imunităţii, ale lui Cohn, Brefeld, Sachs, van Tighe
ce priveşte istoria naturală a microbilor, descoperirea microbilor
tifoide şi leprei (Eberth, Han sen), cunoaşterea bacilului h
şi al tuberculozei de către Koch, lucrările şcoalei germane

microbilor din apă, din aer şi din pămînt, precum şi studiile lui Pasteur asupra turbării şi descoperirea bacilului difteriei din partea lui L6ffler.

Anii următori au adus descoperirile cele mai surprinzătoare din toate părțile, aşa că în anul 1884 ne-am putut gîndi, dl. profesor Cornii şi eu, de a întruni toate cunoştințele noastre asupra microbilor într-o lucrare mare, alcătuită anume în vederea transformării anatomiei şi histologiei patologice prin această ştiință nouă. în adevăr, cele mai însemnate lucrări bacteriologice erau bazate pe examenul cadavrului şi al țesuturilor, unde am căutat să găsim probele netăgăduite că microbii care se găsesc în cadavre şi în țesuturile bolnave constituie în adevăr cauza boalei şi a morții. Cu toate cunoştințele căpătate pînă la alcătuirea lucrării noastre, mai existau foarte multe lacune, aşa încît a trebuit o muncă gigantică din partea noastră pentru a putea forma un edificiu complet şi bine întemeiat. Pe baza experiențelor întreprinse, mai cu seamă însă pe baza studiilor noastre anatomo-patologice şi histologice, am putut stabili în mod definitiv microbii care trăiesc în jurul nostru şi la suprafața corpului, apoi care sînt porțile lor de intrare, căile pe care se propagă, condițiunile care fac ca bolile să se localizeze într-un anume organ sau să se generalizeze. Am constatat apoi raporturile microbului cu țesuturile organismului, reacțiunea sau lupta organismului cu microbii, aşa că deja atunci am arătat rezervele noastre față de teoriile lui Mecinikov, care credea că poate rezuma toată lupta microbilor cu organismul şi întreaga histologie patologică a boalelor infecțioase prin aşa numita fagocitoză, adică prin anume celule ale organismului, destinate a se lupta cu microbii şi a-i înghiți.

Bazîndu-ne în lucrările noastre mai mult pe cercetările întreprinse asupra cadavrelor omeneşti[1]) am putut constata, că agonia, putrefactiunea şi microbii care intră după moarte în interiorul țesuturilor, nu

[1]) V. Babeş et A. V. Cornii, ***Les bacteries et leur role dans Vetiologie, î'anatomie et l'histologie pathoîogique,*** 3-eme edition, Paris, 1890, t. I, cap. VIII, p. 225. — V, Babeş, ***Techniques des autopsies pratiquees sur l'homme en vue de la recherche des bacteries,*** Archives roumaines de medecine et de chirurgie, 1887. — V. Babeş, ***Raport asupra autopsiilor şi cercetărilor mai interesante făcute in spitalele civile,*** I, Bucureşti, 1888, Imprimeria Statului, 28 p. — V. Babeş, ***Raport asupra autopsiilor mai interesante iăcute în spitalele civile,*** II, Bucureşti, 1891, Imprimeria Statului, 68 p. — V. Babeş, ***Raport asupra autopsiilor mai importante făcute în spitalele civile în cursul anului 1889***—90. Analele Eforiei spitalelor civile din Bucureşti, 1895, voi. I, fasic. 6. — V. Babeş, ***Les maladies infectieuses en medecine legale,*** Annales d'hygiene publique et de medecine legale, 1899. (Reprodus în romîneşte în: ***Putrefacția din punctul de vedere medico-legal şi igienic,*** de prof. cir. M. Minovici, Bucureşti, 1899, p. 75—88). — V. Babeş, ***Epidemiile asociale,*** Analele Academiei Romîne, seria II, voi. XXIV, Bucureşti, 1901 (N. A.).

sînt în stare să micşoreze valoarea rezultatelor obținute, căci
menul făcut la omul viu a dat aceleaşi rezultate. Numai în urmă
mulți autori care n-au fost anatomo-patologişti, ci experimentator
căutat să micşoreze valoarea cercetărilor bacteriologice făcut
cadavru. Sigur că se ştia de mult că dacă nu lucrăm cu n
scrupulozitate, se pot confunda microbii care au intrat în orga
în timpul agoniei sau după moarte, luîndu-i drept cauză a morții.
afirmat că trebuie părăsită orice cercetare la cadavru, din cauza
rilor ce s-ar putea produce. în adevăr s-a constatat la animale, c
agonie, diferiți microbi pătrund în organele interne, şi anume micr
comuni ai putrefacțiunii, coli şi proteul; cînd animalele au muri
asfixie, se înmulțesc în organism microbii anaerobi, mai cu s
microbul septic al lui Pasteur. Cu cît mai lungă e agonia, cu atît
mulți microbi pătrund în cadavru. Este însă interesant faptul că,
moarte, o mare parte din aceşti microbi se distrug şi nu se mai gă
în organism. Cîteodată microbii care pătrund în organism în ag
sau în timpul putrefacțiunii sînt dintr-aceia care produc şi boala
acest caz anume, cercetările noastre au avut nevoie de mari pre
țiuni, spre a putea constata că nu microbii aceştia sînt cauza mo
ci că au pătruns în organism în timpul agoniei sau chiar după mo

în această privință am găsit multe fapte interesante şi anum
omul viu conține cîteodată microbi latenți, ... care nu se înmu
în timpul vieții, însă în agonie, iar după moarte inundează organi
întreg. Am constatat că unii microbi patogeni care în timpul v
omului nu se răspîndesc în organism — microbii difteriei, ai ho
al cistitelor, ai diferitelor afecțiuni intestinale, ai anghinelor etc. —
o adevărată invaziune în agonie şi după moarte. în agonie şi ma
seamă după moarte, microbii pătrund înainte de toate în băşica
nară şi în țesuturile din jurul ei; microbii aflați în regiunile pro
ale faringelui pătrund foarte curînd după moarte în amigdale, în b
hiile mai mici, în cavitatea craniană, în meninge şi chiar în creier
asemenea se găsesc microbi curînd după moarte în sîngele inim
al vaselor mari. Trebuie deci să evităm a judeca după microbi
s-au dezvoltat în meninge, în creier, în inimă, în sîngele vaselor
sau în băşică, atunci cînd facem un examen bacteriologic după mo

Am mai observat ca la animale mici şi în genere la animalel
laborator, microbii pătrund în organism mai repede, în agonie
după moarte, dedît la om. Atunci cînd cadavrele sînt expuse căld
precum se întîmplă în timpul verii, microbii putrefacțiunii se gă
de multe ori în organism, pe cînd iarna am putut constata că n

organe rămîn sterile, chiar 24 ceasuri după moarte. Prin urmare, dacă moare cineva în mod subit, accidental, fără să fi suferit de vreo boală infecţioasă, organele vor fi de obicei sterile, pe cînd atunci cînd cineva sucombă în urma unei boale infecţioase, vom găsi în anumite organe, microbii acestei boale. Se înţelege că mulţi dintre aceşti microbi se mai pot înmulţi după moarte, aşa că-i vom găsi mai răspîndiţi decît au fost în timpul vieţii. In alte cazuri, din contră, microbii care au produs boala dispar repede după moarte din organism.

Aceste fapte le-am constatat în sute de cazuri, astfel că am putut stabili nu numai microbii care produc boalele infecţioase prin distribuirea lor în organism, ci şi anumite asociaţiuni microbiene. Am arătat anume, că aproape toate boalele infecţioase, la un moment dat, se asociază cu alţi microbi spre a distruge organismul. Aceşti microbi de asociaţiune pătrund, sau prin calea prin care au intrat cel dintîi, sau prin pierderile de substanţă, ulceraţiuni şi gangrene la care au dat naştere agenţii patogeni primitivi, permiţînd astfel o asociere de diferiţi microbi.

La primul congres pentru studiul tuberculozei, care a avut loc la Paris în anul 1888, am expus vederile mele asupra asociaţiunii microbiene în tuberculoză, pe care o constatasem de altfel cu mult timp înainte, şi fără care nu ne putem explica mersul şi forma multor tuberculoze.

Autorii care au susţinut că nu se pot trage concluziuni din examenul bacteriologic la cadavru şi aceia care au împărtăşit ideea iniţială a lui Koch, cum că tuberculoza se explică în toate manifestaţiunile sale numai prin acţiunea bacilului tuberculozei, au combătut vederile mele, dar foarte curînd s-a putut constata, prin examenul făcut la omul viu sau la animale, că toate afirmările mele au fost exacte şi că niciodată n-am fost indus în eroare de microbii putrefacţiunii în aprecierile mele asupra asociaţiunilor microbiene. Cu alte cuvinte, cercetările mele asupra asociaţiunilor microbiene au fost confirmate de autorii care au controlat şi pe organismul viu faptele descrise de mine.

Cu toate acestea, mulţi autori au ezitat de a aprecia la justa ei valoare descoperirea mea asupra asociaţiunilor microbiene, revenind într-una asupra insuficienţei examenului bacteriologic la cadavru. Această obiecţiune sigur că nu era îndreptată împotriva persoanei mele, ci se bazează tocmai pe cercetările făcute la animale, unde în adevăr,, putrefacţia tulbură de multe ori rezultatele cercetărilor bacte-

riologice. Pe de altă parte, metoda mea, descrisă deja în 1887, as examenului bacteriologic al cadavrelor, de obicei nu era urmat aceşti autori, aşa că rezultatele insuficiente pe care le-au obţinut datoresc faptului că şi metodele cu care au lucrat au fost insufici

Tehnica noastră de autopsii în vederea cercetărilor bacteriolo o putem rezuma în cele următoare, descrise în „Archives rouma de medecine et de chirurgie", precum şi în opera noastră, *Bacteries.*

Am arătat mai sus că cercetările nu se practicau decît în ca excepţionale, pe cînd eu am insistat ca acest examen să se fac toate autopsiile, mai cu seamă cînd moartea a fost datorită unei b infecţioase. In aceste cazuri trebuie să luăm anumite precauţi trebuie să lucrăm foarte curat ca să nu introducem nimic străi organism. Cadavrul trebuie păstrat la frig şi autopsiat cît se poat curînd după moarte. In cele mai multe ţări, autopsia se poate fac răspunderea profesorului de anatomie patologică, scurt timp d moarte, iar în Franţa autopsiile se fac, mai cu seamă în timpur epidemii, curînd după ce bolnavii au încetat din viaţă.

Cadavrul se spală cu sublimat, iar apa de care ne-am servit de asemenea o soluţiune slabă de sublimat. In anumite cazuri ins mentele trebuie să fie sterile, iar lichidele din cavităţi se iau dint loc depărtat de la inciziunea făcută ; porţiuni din aceste lichid iau cu seringa Pravaz ori într-o eprubetă sterilă, făcîndu-se exper ţele cît se poate de repede. Pe masa de autopsie arde o lampă de în felul acelora de care se servesc frizerii la încălzirea fierului frizat; flacăra este longitudinală, iar în locul fierului se pune cuţit ordinar care se menţine în stare incandescentă ; la această cără se pot arde nişte foarfece ordinare cu mîner lung sau o pe In fine, se sterilizează la această flacără acul de platină destul de turtit şi ascuţit la extremitate, fixat pe o baghetă de sticlă. La fie autopsie care se face în afară de laborator se aduc o cantitate — puţin 20 — de eprubete cu diferite substanţe nutritive, cel puţi tuburi de geloză zaharată în strat înalt, 2 tuburi de gelatină, 2 tu cu bulion, 2 cu cartofi cu glicerina şi restul cu geloză glicerinat preparată cu lichid ascitic de la om. Pe aceste substanţe într-adevăr aproape toţi microbii cunoscuţi, mai cu seamă adăugăm şi puţin sînge lichid, de iepure, de porumbel sau de om.

întotdeauna mai avem cu noi un borcan cu alcool formolizat care punem bucăţile luate din diferite organe, spre a le supune menului histologie. Lamele ne servesc pentru examinarea sucuri

care adesea ne sînt de folos în găsirea microbilor ; dintr-un cadavru se fac cel puţin o duzină de lame şi tot atîtea însămînţări în eprubetele cu mediile amintite mai sus. De multe ori sucurile sînt culese în eprubete sau pipete sterile şi se întrebuinţează încă în aceeaşi zi **la** facerea experienţelor la animale.

în ce priveşte însămînţările, cred că este de cea mai mare importanţă, ca ele să se facă într-un anumit mod. Dacă de exemplu voim să luăm din peritoneu, trebuie să atingem cu acul roşit la foc, trecînd prin flacără şi minerul său de sticlă, o parte a peritoneului care se descoperă numai în momentul cînd o atingem cu acul roşit. Pentru acest scop ridicăm spre exemplu o ansă intestinală, avînd grija ca să nu curgă acolo lichidul peritoneal care **a** fost expus. însămînţăm apoi un tub cu o substanţă întinsă în mod oblic pe o suprafaţă mare, spăiînd înainte de toate acul în lichidul de condensaţiune, după care facem cîteva strie lungi longitudinale.

Dacă în peritoneu există puroi sau substanţe fecale, acul se sterilizează din nou, se introduce în tubul însămînţat, luîndu-se de acolo o urmă diluată din materialul care a servit la însămînţare ; însămînţăm apoi în acelaşi mod un al doilea şi un al treilea tub.

Atunci cînd lichidul peritoneal nu este purulent ci clar, facem însămînţarea celui de al doilea tub fără sterilizarea prealabilă a acului. Cînd nu este nici o îndoială cum că peritoneul ar fi infectat, se însămînţează un singur tub în modul arătat mai sus.

în acelaşi mod procedăm la însămînţările pe care le facem din sînge, din lichidul cefalorahidian, din ficat, din splină şi din rinichi. De obicei ajunge un singur tub însămînţat cu excepţiunea focarelor patologice, purulente sau gangrenoase, unde avem nevoie de mai multe diluţiuni. De asemenea trebuie să avem cel puţin trei diluţiuni **la** însămînţările pe care le facem din conţinutul vezicei urinare, **al** intestinelor, din amigdale, bronhii etc.

Pentru a examina un organ mai mare, cum ar fi pulmonul, ficatul, splina etc, atingem sau suprafaţa sau secţiunea făcută cu cuţitul roşit la flacără, şi apoi introducem acul, evitînd vasele mai mari sau bronhiile la pulmoni, în caz că nu voim să luăm anume lichid din aceste canale. însămînţările se fac în modul arătat.

Nu pot insista în acest loc asupra diferitelor procedee speciale pentru fiecare organ. Pot însă să afirm în teză generală că experienţa ne va orienta în curînd asupra organelor care trebuie examinate în mod special în diferitele cazuri, precum şi asupra diluărilor necesare ale materialului, aşa ca să putem obţine rezultatul dorit.

Dacă lucrăm după această metodă, care este cît se poate de sin ne putem convinge că în timpul iernii cadavrele nu conţin mic în organele lor interne decît în acele cazuri, în care microbii dej timpul vieţii au putut pătrunde în interiorul organismului. însă fapt se va putea constata numai atunci, cînd ţinem seama de restricţiunile pe care le-am amintit mai sus. Astfel, ştim că în ag sau îndată după moarte, microbul invadează meningele şi inima ; ne vom servi deci de microbii obţinuţi din însămînţările făcute meninge sau din sîngele inimii, spre a judeca asupra rolului microb

Dacă urmărim literatura care există asupra acestei chesti vedem că aceia care neagă importanţa bacteriologliei la cadavru procedat aşa cum nu trebuiau s-o facă.

De obicei cercetătorii aceştia au introdus nişte pipete steril tocmai în sîngele cordului, în lichidul peritoneal sau în canalul ce rahidian; făcînd culturi cu cantitatea relativ mare de lichid pe au obţinut-o din aceste locuri, se înţelege că astfel au găsit cîteo un număr mare de microbi, care nu au nimic a face cu moartea ş boala respectivă. Autorii aceştia, dacă ar fi procedat după me mea, desigur că n-ar fi găsit microbi în organele interne ale indiviz care n-au murit de boale infecţioase, tot aşa precum n-ar fi g rhierobii putrefacţiunii, puţine ore după moarte, la indivizii morţi boale infecţioase. Nu pot decît să recomand în modul cel mai căldu ca anatomiştii şi bacteriologii să întrebuinţeze metoda recoman de mine, în care chip se vor putea convinge de exactitatea afir ţiunilor mele.

Examinînd după aceste metode autopsiile făcute în anii din ur am demonstrat rezultatele bacteriologice înaintea Societăţii Anatom din Bucureşti şi toţi membrii s-au putut convinge că şi după 24 de de la moarte, organele au fost găsite sterile atunci cînd se întrebu procedeul meu. Niciodată nu s-au găsit microbii putrefacţiunii, de care se pretinde că ar invada organismul, împiedicînd orice cerce bacteriologică. îmi pare bine că am putut convinge şi pe aceia di colegi care au lucrat în institutele mari din străinătate şi care întors cu astfel de prejudicii.

Am arătat însă cu această ocaziune şi alt fapt de mare importa în această ordine de idei. întocmai după cum prin metoda mea nu găsesc microbi în organele interne ale indivizilor care n-au suf de boale infecţioase, tot aşa se găsesc totdeauna în organele inte la aceia care au murit de astfel de boale.

Nu se găsesc însă microbii putrefacţiunii, aşa cum afirmă unii autori, ci microbii cunoscuţi ai boalei, asociaţiunile microbiene despre care se ştie că complică aceste boale, sau in fine microbi nedescrişi încă, care desigur au un rol important în producerea boalei sau a morţii, deci microbii care, precum am spus, n-au nimic a face cu microbii putrefacţiunii.

Cercetările acestea fac ca zilnic să se descopere microbi patogeni pentru «om care, singuri sau în asociaţiune cu alţi microbi, produc boala sau moartea. Ceea ce însă ne-a împiedicat mult în exploatarea acestui cîmp atît de fertil de cercetări, este cantitatea cea mare de culturi, de animale, de aparate şi de instrumente de investigaţiune pe care le reclamă aceste cercetări; mai cu seamă însă se cerea ca personalul institutului să fie convins de importanţa acestui studiu. Trebuie însă să constat cu regret, că personalul acesta a fost mult timp preocupat de afirmaţiunea autorilor străini asupra nesiguranţei acestor studii, dar nici mijloacele institutului, al cărui buget a fost redus de la 35 000 la 7000 lei ,şi care de la înfiinţarea sa n-a mai fost înzestrat cu aparate şi instrumente mai moderne, nu ne-au permis continuarea acestor studii, care de altfel au stabilit renumele institutului nostru. Aceste studii vor trebui reluate cu atît mai repede, cu cît sînt sigur că în curînd lumea ştiinţifică se va convinge de valoarea imensă a acestor studii, le va relua, şi cu mijloacele bogate de care dispune, va trage toate concluziunile şi va descoperi toţi microbii care produc boale interne a căror cauză este încă necunoscută.

Se poate ca unul sau altul să se întrebe care ar fi rezultatul practic al acestor cercetări ? Am amintit deja la început, că una din descoperirile cele mai importante ale bacteriologici moderne este aceea a asociaţiunilor bacteriene. Deja înaintea cercetărilor noastre, existau cîteva cazuri în care autorii au descris ca nişte curiozităţi faptul că în unele boale infecţioase s-au găsit mai multe feluri de microbi. Nimeni însă n-a dat vreo importanţă acestor combinaţiuni, pînă ce n-am venit cu sute de autopsii, prin care am «arătat nu numai frecvenţa asociaţiunilor bacteriene, ci şi toată importanţa lor pentru diagnosticul, tratamentul şi terminarea boalei. Cercetările ulterioare întreprinse de alţi autori au confirmat constatările mele, revărsînd lumină asupra multor puncte obscure în simptomatologia, diagnosticul şi tratamentul boalelor.

Studiul bacteriologic al cadavrului m-a pus în stare să arăt rolul pe care-l au microbii în producerea boalei şi a morţii, ceea ce de bună seamă nu s-ar fi putut stabili pe altă cale. Aşa, de exemplu, am studiat

însemnătatea asociaţiunilor microbiene în tuberculoză, ceea ce a necunoscut pînă la cercetările noastre. Pentru a arăta import acestei chestiuni, vom cita cîteva din concluziunile raportului zentat primului congres pentru studiul tuberculozei, în 1888 la P

Intr-un singur an s-au găsit, la examenul sistematic al unui nu de 93 autopsii făcute la copii, 65 cazuri de tuberculoză a ganglion Numai de 15 ori s-a găsit singur bacilul lui Koch. La 52 autops tuberculoza foarte întinsă, în legătură cu leziunea mortală ba Koch a fost găsit singur numai de zece ori. De asemenea în 25 ca din 42, tuberculoza era predominantă, însă în toate aceste cazuri găsit şi alţi microbi pe lîngă bacilul lui Koch.

Microbii care complică tuberculoza, cel puţin la copii, fac mai cu seamă din grupul bacteriilor supuraţiunii. în cea mai parte a cazurilor, se găseşte streptococul piogen. Acest strept prezintă o virulenţă variabilă, în raport cu intensitatea boalei. Ma seamă în cazurile în care s-a format un abces cazeo-purulent m tatic, sau în abcesele mai mult sau mai puţin cronice, se găseşte lîngă bacilul tuberculozei, stafilococul auriu şi alb, adesea însoţi streptococul piogen.

In gangrena focarelor de tuberculoză sau în uleeraţiunile mu selor, există cu sau fără bacteriile puroiului, bacili saprogeni mai sau mai puţin virulenţi, sau mai ales bacterii speciale care se gene zează în întregul organism, producînd mai cu seamă hemoragii distrugerea rapidă a produselor tuberculoase. Bacilii tuberculozei dezvoltă şi se înmulţesc în mod paralel, cu mare abundenţă. Este vorba în aceste cazuri de o complicitate evidentă între bacteriile ciale ale tuberculozei şi acelea care îi sînt străine.

în pneumoniile tuberculoase lobare sau lobulare, adesea şi pleurezia, în peritonita şi în meningita tuberculoasă, se găsesc ad alţi microbi pe lîngă bacilul lui Koch. Aceşti microbi adăugaţi mai ales acei care posedă facultatea de a produce ei singuri ac boale, adică pneumoniile, pleureziile, peritonitele şi meningitele ,• sînt, microbul laneeoliat capsulat, mai rar al lui Friedlaender, un microb capsulat, stafilococul auriu sau un alt microb special.

Am dbservat două cazuri de pielită tuberculoasă combinată blenoragie. Această boală a fost apoi cauza unor recrudescenţe poate şi a looalizaţiunii tuberculozei în sistemul urogenital.

în tuberculoza totală a vaselor şi a articulaţiunilor, există ad o complicaţiune, produsă de streptococul piogen, care apoi se găs de obicei generalizat în organismul întreg.

într-un caz de boala lui Pott, am găsit numai acest streptococ.

în aproape toate cazurile mortale de scarlatină şi de pojar, a existat o tuberculoză a ganglionilor intestinali, care de multe ori au fost punctul de plecare al unor infecţiuni secundare datorite streptococului şi care, din ganglioni, s-au răspîndit în rinichi şi în splină, în alte observaţiuni, s-a dezvoltat în urma unui pojar o pneumonie specifică centrală albă, pornind dintr-un ganglion ramolit şi conţinînd bacilul lui Koch şi un streptococ. Altă dată un ganglion gangrenos cu cantităţi mari de streptococi şi bacili saprogeni a devenit punctul de plecare al unui flegmon sau a unei inflamaţiuni a seroaselor, a unei septicemii.

în multe leziuni tuberculoase am găsit specii noi, de multe ori patogene, de microbi.

Tuberculoza copiilor se comportă deci ca o asociaţiune microbiană, bacilul tuberculozei uşurînd intrarea altor microbi. în anumite cazuri, anumite bacterii, intrînd în focarul tuberculos, favorizează cultura bacilului Koch, aşa că microbii asociaţi capătă în acelaşi timp proprietăţi septice. în alte cazuri, rolul microbului secundar este de a forma cu bacilul tuberculozei, ţesuturi patologice speciale. în teză generală, se poate spune că la copii, tuberculoza este leziunea primitivă, iar invaziunea secundară produce o agravare a procesului tuberculos. De multe ori bacilul tuberculozei există singur în focarul tuberculos, pe cînd microbii secundari s-au generalizat în organism, producînd piemii, septicemii, hemoragii şi degenerescenta organelor. în fine, am putut constata că tuberculoza latentă Încapsulată, foarte frecventă la copii, se deşteaptă şi devine gravă, sub influenţa microbilor asociaţi.

Am arătat altă dată [1]) că nu toate epidemiile sînt specifice ,• ele nu sînt întotdeauna cauzate de microbi care în orice împrejurare produc aceeaşi boală, ci că de multe ori, avem a face cu epidemii produse de microbi banali, producînd sau asociind cînd una, cînd altă boală. Aşa de exemplu, în epidemiile spitaliceşti, care dau o mortalitate foarte mare, microbii banali ai supuraţiunii, care n-au nici o specificitate, capătă o exalfeţiune a virulenţei lor ; lovind bolnavi care suferă de o boală oarecare infecţioasă sau caşectizantă, stafilococul auriu, streptococul, un microb saprogen etc, poate fi punctul de plecare al unei epidemii, cu toate că nici afecţiunea primitivă, nici infecţiunea ulterioară, considerate izolat, n-au caracter epidemic Tot aşa, am descris epidemii streptococice avînd caracterul septicemiilor hemoragice şi care se iveau cel mai adesea în urma boalelor exantematice, precum este scarlatină ;

[1]) Congresul francez de medicină din Bordeaux, 1895 (N. A.).

streptococul, a cărui prezenţă este aproape constantă la ^carlatdn
capătă o virulenţă exagerată şi specială, pe care o manifestează p
tendinţa la hemoragii şi prin creşterea mortalităţii. Ceea ce ni se
şi mai important, e că de multe ori, avem a face cu epidemii asoci
aşa precum am studiat în iarna anului 1900—1901, cu ocaziunea u
autopsii făcute cadavrelor unor ţigani care erau stabiliţi în jurul
pilor lui Mincu şi Ouatu şi în cartierul Teilor, care, pe lîngă bacilul
Pfeiffer, au prezentat serodiagnosticul lui Widal, însă fără să se fi g
cea mai mică leziune de febră tifoidă sau să se fi putut descoperi bac
lui Eberth. Trebuie să admitem că în aceste cazuri, a existat şi un
ment ascuns reprezentând infecţiunea primitivă, al cărei microb nu
găsit, şi că pe această boală s-a grefat bacilul lui Pfeiffer, probabi
acela al lui Eberth, acesta din urmă, din cauza unor circumstanţe
ticulare neînmulţindu-se destul pentru a crea leziunile febrei tifoid
spre a invada sîngele. Se poate chiar să nu fi existat o infecţiune
cifică primitivă — tifos exantematic sau altceva — ci numai o l
de rezistenţă a unor organe slăbite prin condiţiuni igienice defectu
lipsă de rezistenţă care a putut permite invaziunea microbilor, pre
bacilul lui Eberth sau al lui Pfeiffer. în tot cazul, observaţiunile no
demonstrează însemnătatea asociaţiunilor microbiene, pînă şi
epidemii.

Rămîne, în fine, să mai amintesc importanţa examenului bact
logic al cadavrelor din punctul de vedere medico-legal [1]), unde de m
ori am reuşit a arăta că moartea criminală în mai multe cazuri cel
n-a fost decît rezultatul unor boli infecţioase.

[1]) V. Babeş, *Les maladies iniectieusesen medecine legale,* Annales d'hy
publique et de medecine legale, 1899. Reprodus în romîneşte în *Putrefacţia din pi*
de vedere medico-legal şi igienic de prof. dr. M. Minovici, Bucureşti,
p. 75—87 (N. A.).

OBSERVAȚII ASUPRA DESCOPERIRII PARAZITULUI HEMOGLOBINURIEI BOILOR (FEBRA DE TEXAS, TRISTEZA ETC.) ŞI AL „CÎRCEAGULUI" OILOR

Numai după o lungă ezitare m-am hotărît să iau din nou cuvîntul în propriul meu interes, şi anume a mă apăra față de diferiți cercetători însemnați, care, fără a pune în discuție prioritatea mea în descoperirea, în anul 1888, a parazitului boalelor susmenționate, totuşi micşorează valoarea cercetărilor mele, precum şi pentru a prezenta cîteva noi experiențe asupra parazitului şi asupra boalelor provocate de acesta.

Diminuarea valorii constatărilor mele se întemeiază pe de o parte pe cunoaşterea lor insuficientă, deşi cercetările mele au fost publicate de mai multe ori [1]) în limba romînă, franceză şi germană, iar pe de alta, pe faptul că adesea comunicările mele erau prea scurte. Lucrarea mea *Asupra hemoglobinuriei boului* apărută în „Virchow's Archiv" încă în ianuarie 1889, deci înaintea primei comunicări a lui Th. Smith, este destul de dezvoltată şi însoțită de numeroase figuri. însă şi această lucrare pare să fi fost ignorată de către acei care s-au ocupat ulterior de boală, întrudît mai ales cercetările mele amănunțite histologice şi anatomice ale boalei, prezentate în această lucrare, au fost cu totul trecute cu vederea.

Să-mi fie îngăduit să revin asupra unora din publicațiunile mele anterioare.

Prima mea comunicare asupra hemoglobinuriei boului din 29 octombrie 1888, la Academia de ştiințe din Paris sună astfel :

[1]) C. R. Acad. Sci., Paris, 29 oct. 1388 ; Virchow's Archiv, ian. 1889 • C R Acad. Sci., Paris, 1890 ; Ann. Inst. de bact, Buc. 1888/89, Congres int. med ' Berlin 1890, Cornil-Babeş, *Les Bacteries,* ed. 3-a, mai, 1890 ; Starcovici Centralbl' f. Bakt., mai 1893, XIV, nr. 1 (N. A.).

„Această boală endemică în Romînia, mai ales în părțile joa
mlăştinoase din apropierea Dunării, a fost confundată cu pesta bov
însă, după eliminarea pestei de pe teritoriul romînese această b
a rezistat mijloacelor poliției sanitare. Boala izbucneşte în fiecare
în anumite locuri, de unde se propagă pe o rază limitată, unde
ravagii teribile. în anumiți ani, 30 000—50 000 de boi viguroşi se
pădesc de această boală, pe cînd vacile de obicei rezistă, iar viței
cu totul refractari. Am constatat focare de infecție în jurul puțu
jău întreținute şi în jurul focarului primitiv al boalei. Ea se te
puține zile după apariția ei.

Simptomele consistă în prostrație, pierderea poftei de mîn
dificultatea de a umbla. Febra este ridicată, respirația şi pulsul
vente ; urina roşiatică conține albumină şi adesea hemoglobina ; e
cînd constipație, cînd diaree cu teneisme.

în acest grad al boalei, unele dintre animale se însănătoşesc,
numeroase continuă să piardă puterea, slăbesc, rămîn culcate, pre
o accentuare a fenomenelor febrile, o urină de culoare roşie în
aproape neagră, tremurături musculare, lăcrimare şi puțin edem
cutanat.

La autopsie, găsim o uşoară hiperemie a faringelui şi laringel
congestie însoțită de catar şi echimoze ale mucoasei gastrointesti

în foios, lîngă pilor, se găsesc totdeauna sau eroziuni hemor
sau mici ulcere superficiale, adesea acoperite cu un sechestru gangr
Mucoasa duodenului este foarte hlperemiată, umflată şi adesea ech
zată, acoperită cu un mucus dens cafeniu. Intestinul subțire co
adesea mult lichid brun roşcat şi nuclei hemoragiei cu pierderi
substanța mucoasă, cauzate de *Pentastoma denticulatum.* Mucoasa
testinului gros este adesea echimozată şi acoperită cu un mucus
tinos, lumenul conține mase fecale uscate, ca arse. Foliculii in
nelor sînt puțin modificați, țesutul subperitoneal la nivelul părților
dificate ale intestinului este edematos şi hemoragie. Ganglionii p
neali sînt tumefiați, eongestivi, moi. Țesutul perirenal este întotd
hemoragie şi edematos. Rinichii sînt mari, de o culoare roşie-negrici
fragilii. Mucoasa bazinetelor este echimozată şi acoperită cu r
gălbui. Băşica este totdeauna plină cu urină roşie închis. Ficatul e
ca volum, palid, marmorat, friabil. Splina e umflată, negricioas
pulpa difluentă.

Se vede că, cu toată asemănarea anumitor simptome cu a
ale pestei bovine sau .ale febrei catarale maligne, avem a face,
îndoială, cu o boală cu totul deosebită.

In această boală găsim întotdeauna o bacterie caracteristică, cu un diametru de aproximativ 0,5 \i, împărţită în două printr-o linie în mijlocul ei, şi adesea în patru printr-o altă linie transversală. Acest microb care seamănă cu gonococul, formează adesea diplococi. El se colorează prin culorile bazice de anilină, foarte rău cu metoda Gram, şi se decolorează, dacă se tratează cu alcool. El este bine vizibil pe preparatele uscate sau pe isecţiunile colorate mai întîi cu albastrul lui Loeffler, apoi cu o soluţie alcoolică concentrată a aceleiaşi culori, şi în sfîrşit cu ulei de anilină şi xilol. Dacă îl colorăm cu violet de metil, el e mai mare, cu o formă mai mult pătrată ; cei doi indivizi formează un diplococ şi sînt legaţi în unghiurile lor printr-un filament intermediar.

în inimă şi în marile vase, ei siînt liberi, aderenţi la globulele roşii sau situaţi în interiorul lor. în edemele hemoragice şi în rinichi, ei sînt mult mai numeroşi şi se constată bine prezenţa lor în interiorul celulelor roşii. Totuşi, aceste celule roşii sînt modificate, mai puţin colorate şi foarte puţin rezistente. Pe secţiunile din stomac, mai ales la nivelul micilor ulcere, ţesutul superficial necrozat nu se mai colorează, îh interiorul glandelor există numeroşi bacili de diverse specii. Diplococii se găsesc în interiorul vaselor superficiale, dilatate, umplute cu aceştia. în reţeaua plasmatică a ganglionilor mezenterici se află mari mase de bacterii, mai mici decît cele din vase, formînd mici grupe de patru sau mai mulţi indivizi. Ficatul nu conţine de obicei bacterii. în părţile centrale ale lobulilor, celulele hepatice sînt omogene, gălbui, şi capilarele intralobulare sînt umplute cu resturi de celule intens colorate. Pulpa splinei conţine multe celule mari umplute cu pigment galben iar bacteriile se află adesea în interiorul globulelor roşii, la periferia venelor capilare. Vasele capilare ale rinichilor şi glomerulii sînt foarte dilataţi şi, în timp ce nu se mai găsesc globule roşii intacte, aceste vase sînt pline de bacterii, înconjurate de o zonă care corespunde ca formă şi mărime, globulelor roşii. Protoplasma celulelor epiteliate ale tubilor este gălbuie, adesea umplută cu pigment ; nucleii sînt puţin coloraţi sau chiar au dispărut. Tubii conţin mase granuloase intens colorate. în sfîrşit, bacteriile sînt frecvente în micile artere şi în capilarele celorlalte organe şi ale muşchilor.

Cînd se inoculează unui bou sănătos o doză mică din sîngele unui bou bolnav, el de obicei nu capătă boala- Alimentarea boului cu produsele boalei nu produce decît o indispoziţie trecătoare cu febră. Inocularea sîngelui, a lichidului edematos, a urinei sau a culturilor microbului la oi, la porci, la cobai, la găină sau porumbel, nu produce îm-

bolnăvire, pe cînd şobolanul şi şoarecele sînt mai susceptibili la culare, însă, mai ales iepurele, inoculat cu sîngele sau lichidul matos capătă o boală febrilă, adesea mortală. La autopsie se con o hiperemie, edem şi echimoze ale peritoneului şi ale pereţilor in nului, diaree şi adesea pericardită şi pleurită fibrinoasă. Bacterii află în vasele mici, mai ales ale ficatului, şi în exsudate şi ed ele sînt adesea închise în globule şi prezintă caracterele globu sanguine alterate.

Bacilii au putut fi cultivaţi pe substanţe nutritive, la tempe corpului. Deşi nu ne-a reuşit să producem o boală asemănătoare

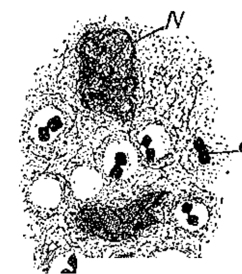


Fig. 1. — Sînge din rinichiul unui bou omorît, care suferea de hemoglobinurie. Colorat în violet de metil (camera lucida, mărire de 1000 ori). *N.* nuclei; ***h,*** celule roşii; ***h*** celule roşii conţinînd paraziţi; ***c,*** paraziţi liberi, înconjuraţi de o zonă colorată, pe cale de divizare în patru.

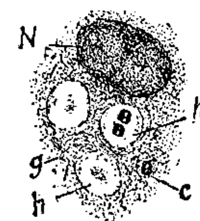


Fig. 2. — Un preparat asemănător, colorat cu albastru de metilen. Semnificaţia literelor la fel ca mai sus; ***Q,*** substanţa de bază granuloasă. (Acestea sînt primele mele figurări ale parazitului din exemplarele de autor ale comunicării la Acad. des Sciences din 29 octombrie 1888).

injectarea sîngelui boului bolnav la boul sănătos, este totuşi ne ielnic că bacteriile descrise mai sus sînt producătorii acestei b

Din această descriere rezultă : 1) Că eu am stabilit cel dint racterele hemoglobinuriei boului. 2) Că am studiat pentru prima anatomia patologică a boalei. 3) *Că eu, cel dinţii, am văzut p* in *interiorul hematiilor,* i-am *desenat şi am constatat că acesta s seşte numai în această boală a boului. Mai departe.* 4) *Încă din am autorizat pe dl prof. Cornii ca în faţa Academiei de me din Paris, să demonstreze parazitul aşezat în interiorul hem 5) In acelaşi an am trimis şi demonstrat preparate, între alţii, R. Koch, R. V ir chow, Nocard, C. F r aenkel, Bau mg etc. Aceşti cercetători foarte onoraţi s-au pronunţat asupra î*

tații mari a descoperirii; unii dintre ei nu s-au pronunțat asupra locului parazitului în sistematică, alții l-au considerat ca bacterie, alții ca protozoar. 6) In *prima mea comunicare am descris și demonstrat în mod exact ambele forme, atît cea rotundă cît și cea romboidală, precum și observarea proceselor de diviziune ale acestora (fig. 1 și 2) și îndeosebi corpusculii lucioşi din parazit.* 7) *încă în primele* mela *comunicări am atras atenția asupra analogiei acestei boale cu febra de Texas.*

Dintre cei care cunoşteau aceste fapte, nimeni nu ar fi putut să se îndoiască de prioritatea descoperirii mele, şi reiese chiar din prima comunicare „preliminară" din 29 decembrie 1889 a d-lui Th. Smith asupra parazitului, că acest cercetător, nu numai că avea cunoştinţă de cele găsite ide mine, dar chiar că el s-a servit mai întîi de metodele prescrise de mine, ca să-l pună în evidență...

In orice caz acest onprat coleg nici nu pretinde de altfel nicăieri că parazitul n-ar fi fost descoperit de mine. Apare cu atît mai straniu că cercetătorii ulteriori — chiar dacă nu-mi refuză meritul descope-ririi parazitului boalei — tind tot mai mult să mi-l micşoreze pe cît posibil sau pur şi simplu să-mi ignoreze descoperirea.

Aceşti autori îşi întemeiază această atitudine pe afirmația că deşi am văzut mai întîi parazitul, nu l-am interpretat în mod just.

La aceasta trebuie să riposteze mai întîi, că nimeni pînă acum n-a stabilit locul parazitului şi sper că cu timpul părerea mea, că i se cuvine un loc intermediar între bacterii şi protozoare, va fi tot mai mult luată în considerare. Dacă astfel stau lucrurile, nu mi se poate reproşa ca o greşeală, că la început am înclinat să enumăr parazitul printre bacterii şi aceasta cu atît mai puțin cu cît şi alții cercetători, care au văzut fotogramele acestuia, făcute mai întîi de mine şi apoi de H. R. Pfeiffer *(Les Bacteries,* ediția III-a, mai 1890 şi Congresul internațional de medicină, Berlin, 1890), au fost înclinați să considere parazitul ca o bacterie.

De altfel, chiar dacă m-aş fi înşelat la început asupra locului parazitului în sistem, aceasta n-ar fi o bază pentru a mi se refuza descoperirea lui, atîta vreme cît l-am figurat precis şi am stabilit, în urma unor examinări aprofundate anatomice şi comparate, că este parazitul exclusiv al boalei.

De asemenea nu pot crede că afirmaţiunea mea, despre o poziție intermediară a parazitului între bacterii şi protozoare „sau treapta cea mai de jos a protozoarelor care se apropie de bacterii", ar fi atît de neştiinţifică, că ar îndreptăți, ca pe baza ei, să mi se refuze descope-

rirea parazitului. Şi alți cercetători au afirmat pe bună dreptate
punctul de vedere, după care bacteriile ar putea fi considerate ca pla
nu poate fi susținut în această formă absolută, întrucît pe de o p
bacteriile posedă caractere ce nu aparţin nici plantelor nici animale
şi le lipsesc altele, care sînt considerate drept caractere ale ace
vietăți superioare; însă pe de altă parte şi pentru că diferite bact
formează în anumite stadii de dezvoltare organisme de trecere
regnul vegetal, în parte animal. Deci nimic nu se opune, din punct
vedere principial, ca un microb să poată forma o trecere spre cel
inferior protozoar, cînd acesta într-un anumit stadiu al dezvoltării
prezintă forma de bacterie, o membrană neîndoielnică, o sensibil
față de coloranți analogă aceleia a bacteriilor, diviziunea caracteris
în două, precum şi posibilitatea de a se dezvolta excepțional, pe
mite medii de cultură.

Şi cilii parazitului descrişi de unii autori ar corespunde ace
concepţii. In orice caz, în anumite stadii ale dezvoltării sale fo
puţin cunoscută pînă acum, parazitul prezintă **6** foarte neînsem
mişcare amiboidă, despre care însă nu m-am putut convinge cu s
ranţă.

încă de la început am descris în paraziți prezența corpuscu
lucitori. Aceştia se colorează cu Romanowsky, însă aceasta nu
încă o dovadă a naturii lor de protozoar, întrucît aceiaşi corpus
se întîlnesc şi la bacterii. De altfel, faptul că parazitul ar poseda
mite caractere ale protozoarelor, corespunde şi părerii mele.

Cea mai importantă obiecţiune față de primele mele cerc
asupra parazitului constă din aceea că mi se impută că aş fi afi
că parazitul ar putea creşte pe medii de cultură artificiale. De
printre multe sute de încercări am putut observa în mod excepţion
înmulțire a parazitului, iar prin aceste culturi sau prin sînge, s-a
vocat cîteodată o boală mortală la iepuri. Cu privire la culturi
pronunț (la Congresul Internațional de la Berlin, 1890) în cuvin
„Transpus pe medii de cultură, de regulă nu se produc culturi, nu
pe ser de sînge (conţinînd hemoglobina) apar rareori precipita
mate, subțiri, de-abia vizibile", şi mai departe *„Natural, nu mă pot*
nunța cu privire la puținele culturi dezvoltate în cursul car
foarte mari de încercări de cultură făcute".

Am accentuat mai ales, că în special culturile cresc pe se
sînge de bou, tot aşa cum au afirmat mai tîrziu şi Th. Smit
Lignieres că au obținut culturi cîteodată pe sînge sau ser de
de bou, conţinînd hemoglobina. Acum însă mulţi cercetători pu

îndoială aceste din urmă constatări, precum şi pe ale mele, aşa încît în mod logic aceştia ar trebui să aplice aceeaşi unitate de măsură faţă de cercetările, de altfel excelente, ale susnumiţilor autori, ca şi faţă de primele mele cercetări. Aceştia vor însă ca numai aportul meu să fie apreciat ca fiind de o importanţă minimă.

Neapărat că în primele mele publicaţiuni m-am mai încumetat să încerc a transmite boala la iepuri, totuşi m-am exprimat cu precauţiune, deoarece am accentuat că la iepuri o parte din modificări se datoresc altor bacterii asociate, deci că ar putea fi vorba de o boală asociată. Alţi autori n-au mai făcut totuşi încercări pentru a se convinge dacă de fapt iepurii n-ar putea să se îmbolnăvească de hemoglobinurie atunci cînd vor fi infectaţi cu un amestec de hematococi şi anumite bacterii asociate. Boala iepurilor posedă un caracter special şi ar fi posibil ca ea să fie datorită, cel puţin în parte, influenţei sîngelui eterogen introdus în cantitate mai mare.

Deci, această chestiune nu este încă definitiv rezolvată şi nu pot accepta încercarea de a micşora valoarea descoperirii mele, pe baza acestor din urmă considerente.

Am stabilit de asemenea cel dinţii şi transmisibilitatea parazitului pe boi şi obţinerea experimentală a boalei, precum şi stadiul de incubaţie, aşa cum reiese din următoarea comunicare la „Academie des sciences" din 5 ma!i 1890:

,,încercări pe boi. încercările întreprinse pe boi au fost convingătoare.

1) Doi boi, care au fost hrăniţi cu sîngele boilor morţi de hemoglobinurie, au căpătat după 8 zile o febră uşoară, care a durat 2 zile. Un bou căruia i s-a injectat în vina jugulară 1 gram de sînge de bou bolnav, a căpătat după 12 zile o febră care a durat 3 zile, însă fără hemoglobinurie.

2) întrucît hematococii se găsesc în număr mai mare în rinichi, am injectat 6 pînă la 15 g din acest sînge în vîna jugulară a unui bou. Animalul a rămas sănătos tfn cursul primelor 14 zile, a 15-a zi acesta a făcut o febră continuă de peste 40°, nu mai mînca, stătea culcat şi prezenta o sensibilitate crescută în regiunea rinichilor, precum şi o slăbiciune apreciabilă a membrelor posterioare. Urina galbenă-roşcată conţine hemoglobina. în ziua următoare simptomele sînt mai pronunţate. Animalul nu mai poate umbla, cade de cîte ori încearcă să se ridice, are convulsiuni tonice, trismus, la fel ca în boala naturală. Cantitatea mică de urină pe care o elimină devine roşie-negricioasă, conţine multă hemoglobina, albumină, pigment,galben, însă nici o celulă roşie şi nici

cilindri. Masele fecale dure, negricioase, sînt eliminate cu efort dureroase. După o îmbunătăţire uşoară, aparentă, de 24 de ore, a malul se îmbolnăveşte din nou, refuză orice alimentaţiune, urina dev tot mai închisă şi animalul moare după 8 zile de boală, 22 de zile du inoculare, în convulsiuni. La autopsie s-au găsit leziunile clasice boalei, edem hemoragie în regiunea stomacului şi rinichilor, inf maţiunea hiperemică a splinei şi rinichilor, aceştia din urmă fi aproape negri, Pe mucoasa folosului se observă echimoze şi m eroziuni, în timp ce aceea a intestinelor prezintă o congestie cu ec moze. Sîngele şi în special acela din rinichi conţine mari cantităţi hematococi conţinuţi în special în celulele roşii ale sîngelui.

3) Doi boi au fost inoculaţi, unul cu 5 g de sînge de bou bolna celălalt cu aceeaşi doză de sînge, care însă fusese amestecată în p porţie egală cu lichid renal. Ambele animale fac o febră trecătoa 14 zile după inoculare.

4) Doi boi primesc 10 g de sînge de boi convalescenţi; ei doar o febră uşoară, unul după 8 zile, altul după 14 zile.

5) Dintr-o ultimă serie de 3 boi proveniţi dintr-o regiune în ca nu există epizootia, unul a primit 10 g de sînge de bou bolnav, c lalţi doi aceeaşi doză amestecată în proporţie egală cu lichid ren Primul şi unul din ceilalţi doi prezintă, 13 zile după inoculare, tabl clasic al boalei; febră pînă la 41°, anorexie, slăbiciune extremă, sim tome nervoase şi hemoglobinurie clasică (cu paraziţi în sînge). Bo infectat cu lichid renal se restabileşte 6 zile după începutul boalei, cînd celălalt, 7 zile după îmbunătăţire aparentă, moare (constatări racteristice). Unul din cele două animale inoculate cu lichid renal, ca două zile după infectare s-a îmbolnăvit grav, cu slăbiciune, pierder poftei de mîncare şi febră, însă fără hemoglobinurie, îşi revine a tr zi şi se însănătoşeşte.

Un alt bou, care fusese inoculat cu o cantitate egală de lich renal luat de la un bou moort de hemoglobinurie experimentală, îmbolnăveşte a douăsprezecea zi cu o febră uşoară, însă redev sănătos.

Aceste încercări dovedesc că virusul (culturi ale sîngelui a malelor bolnave) injectat sub piele, în vine sau în tubul digestiv pr duce la iepuri o boală experimentală specială, iar la boi, hemoglob nuria clasică. Este de ajuns pentru a obţine acest rezultat să injecteze o doză suficientă de sînge sau de lichid renal în vene sau ţesutul mai profund. La boi boala apare mai adesea 15 zile după in culare, durează 6—8 zile, se vindecă a cincea sau a şasea zi sau sf

şeşte circa a opta zi după o îmbunătăţire aparentă, prin moarte, la fel după cum se observă la hemoglobinuria naturală".

Aceste experienţe şi rezultate pe care le-am obţinut, par să fi scăpat în mod surprinzător atenţiunei tuturor autorilor de mai tîrziu.

Cu privire la *denumirea parazitului,* ni se pare, atît mie cît şi altor autori, că denumirea de *Pirosoma,* aleasă de Th. Smith, nu se potriveşte, dar şi aceea de *Piroplasma,* aleasă de Palton nu-mi pare cu totul potrivită, deoarece este problematic dacă de fapt i se poate atribui parazitului indicaţiunea de ,plasmă", aparenţa plasmatică a parazitului nostru fiind prea puţin pronunţată. Tot astfel ne putem întreba dacă este potrivit să denumim parazitul după aparenţa lui în formă de pară sau de frunză de salcie, întrucît această formă se observă numai într-una din formele boalei şi doar într-un stadiu de dezvoltare al parazitului, în special în sîngele care circulă. In orice caz, denumirile parazitului n-au decît o importanţă cu totul secundară, şi găsesc că denumirile mele de „hemoglobinuria boului", precum şi de *Hematococus bovis* nu par mai puţin îndreptăţite, considerînd neapărat că aci indicaţia de ,,cocus" trebuie să indice doar forma, nu însă poziţia parazitului, aceasta neputînd fi pentru moment stabilită în mod mai precis. Insă, în nici un caz nu este îndreptăţit să aşezăm parazitul laolaltă cu parazitul malariei, aşa după cum vrea s-o facă Ligniere s, numai pe baza împrejurării că boala se iveşte în regiunile mlăştinoase. Atunci ar trebui să considerăm ca parazit al malariei de pildă, şi bacilul dizenteriei care produce endemii, mai ales în regiunile mlăştinoase. Pînă acum nu s-a constatat însă nimic la parazit care ne-ar îndreptăţi să-1 încorporăm în grupul parazitului malariei. Acestui parazit trebuie să-i păstrăm rezervat un loc aparte în sistem, şi poate că studiul lui în interiorul căpuşelor ne va aduce lămuriri suplimentare. între timp n-am reuşit să constat în căpuşele infectate alte modificări ale parazitului, decît o mărire şi o transformare hialină, care ar putea poate indica formarea de capsulă.

In ce priveşte aceşti paraziţi în alte boale, este cu totul sigur că eu i-am descris cel dintîi la oi, în epizootia turmelor denumită în România „cîrceag" şi că i-am recunoscut ca fiind cauza boalei (Acad. des sciences, 22 august, 1892). în această comunicare n-am vorbit nici de „bacterii", nici de culturi reuşite, nici de transmiteri reuşite pe animale, şi toate consideraţiunile mele despre boala oilor şi despre paraziţii acesteia au rămas fără obiecţiuni. Cu toate acestea nu au lipsit încercările de a-mi micşora şi această descoperire, [încercări] care însă nu au fost izbutite.

Că acestea nu sînt cu totul imparţiale, sau că se bizuie pe stud superficiale ale literaturii, o arată de pildă comunicarea lui Bonon (Virchow's Archiv, 4 iulie, 1895), care a fost respinsă de mine categor în aceeaşi arhivă (voi. 139, 1895), o dată cu părerile lui Lavera •Nicolle *{Bacteriologie,* 1902) şi ale lui Berrson *{Bacteriolog* 1902), care nu au cunoscut comunicările mele în faţa Academiei s ca Nicolle, care a atribuit descoperirea domnului Starcovic care pur şi simplu apără prioritatea descoperirii mele şi recomandă numele de *Babesia bovis,* respectiv *Babesia ovis.*



Fig. 3. — Fotografia parazitului din lucra noastră asupra bacteriilor (Corni 1-B ab mai, 1890). Violet de metil. Mărire 800. Pa ziţii în interiorul celulelor roşii din rini

Stabilirea parazitului la cîini şi la animale cu copita întreagă a revenit ulterior altosra, aşa precum recunosc cu plăcere lui Th. Smith, R. Koch, Lignieres Kossel etc.; prin studierea boalei şi anume a epidemiologiei, profilaxiei şi terapeuticei ei, le revine un merit mult mai mare decît «acela al comunicărilor mele, deoarece de fapt eu nu eram încă lămurit asupra împrejurărilor apariţiunei şi întinderii boalei. Totuşi trebuie să menţin cu tărie că moment constatate de mine există de fapt (însemnătatea puţurilor, molipsir boilor care trag împreună şi a animalelor învecinate, influenţa surm najului şi a diferitelor anotimpuri, sensibilitatea animalelor impo tate etc.) şi acestea, tocmai urmează să fie aduse în consonanţă răspîndirea prin căpuşele noastre *(Ixodes reduvius ?).*

în nici un caz aceste observaţiuni n-au scopul de a micşora valoar cercetărilor altor autori în studierea hemoglobinuriei şi dimpotrivă recunosc, fără rezerve, marele merit al lui Th. Smith în studier boalei. De fapt îi datorăm acestui excelent cercetător de a fi stabi experimental modul de transmisiune prin căpuşe. în ce priveşte în celelalte consideraţiuni ale acestuia, asupra formelor şi anume asup formei cronice a boalei, asupra parazitului însuşi, apoi şi noi găsi cîte ceva ce nu poate fi acceptat sau generalizat fără nici o obiecţiun

Aceasta nu trebuie nicidecum privită ca o idee preconcepută, ea dovedeşte doar că studierea acestei boale oferă dificultăţi deosebi

şi că înaintarea noastră în acest domeniu întunecos întîmpină unele dificultăţi. în genere, nu cunosc nici o descoperire în domeniul nostru care să fi apărut la lumină, de-a gata, perfectă. Fiecare bacteriolog mai de seamă, chiar şi cel mai conştiincios, a fost supus temporar iluziilor. Nu este nicidecum drept ca unii cercetători să se creadă îndrituiţi a decreta că deşi eu am văzut, descris, demonstrat, figurat şi fotografiat cel dintîi parazitul boalei, deşi am studiat chiar precis epidemiologia şi boala, deşi am recomandat cel dintîi metoda, valabilă şi acum, pentru punerea în evidenţă a parazitului, deşi am transmis cel dintîi în mod experimental boala pe vite şi deşi am stabilit durata incubaţiunii, însă fiindcă aş fi interpretat eronat în descrierile mele unele constatări, *trebuie să iiu condamnat pentru aceasta la pedeapsa pierderii priorităţii asupra descoperirii parazitului boalei.*

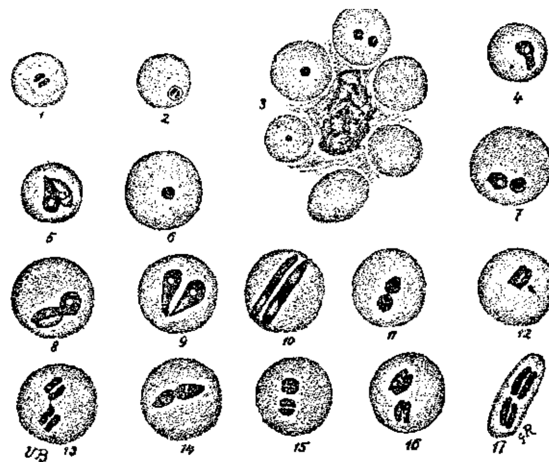


Fig. 4. — Figurarea comparativă a parazitului boilor şi al aceluia al oilor, dintr-o teză despre cîrceag, din anul 1892. Colorare cu violet de metil şi albastru de metilen. Mărire peste 1000.

1, 2, 4, 5 paraziţii cîrceagului oilor, aşezaţi în celule roşii; *3,* celulă mare pulpoasă din splina oii, conţinînd celule roşii, în care paraziţii arată diferite stadii de dezvoltare; *6-11,* parazitul boului în diferite stadii de dezvoltare. Deosebit de interesantă e forma mare de betişoare cu diviziune în patru din care se produc forme încovoiate, conţinînd granulaţii lucioase, *10, 16, 17.* (vezi şi figurile numeroase în culori ale parazitului, în Virchow's Archiv, ianuarie, 1839).

împotriva unei astfel de sentinţe trebuie să protestez ou atît mai energic cu cît în tot ansamblul lor, constatările faptice susmenţionate au fost confirmate de numeroşi -cercetători ulteriori şi aceştia au adus dovada strictă că boala este produsă de parazitul descoperit de mine, în timp ce punctele problematice sau îndoielnice (ca acelea dacă i se cuvine parazitului o poziţie la limita bacteriilor spre protozoare, sau la limita dintre protozoare şi bacterii, dacă acesta ar putea fi cultivat în mod excepţional, dacă de fapt iepurii după injectare de cantităţi mai mari de sînge de la animale bolnave, sau de culturi, pot prezenta o boală experimentală şi care ar fi cauza acestei boale) au totuşi numai o însemnătate cu totul secundară şi nu pot zdruncina cu nimic meritul descoperirii şi puterea probantă a constatărilor de mai sus.

în orice caz, autorii mai noi care s-au ocupat de această contr dicţie au discutat chestiunea priorităţii mele principalmente pe ba cunoştinţei şi reproducerii insuficiente a constatărilor mele şi nu r îndoiesc că prezenta comunicare va convinge pe aceşti apreciaţi c cetători, ca şi pe oricare cititor imparţial, de îndreptăţirea afirmaţ mele că *am descoperit parazitul hemoglobinuriei boului şi a oii* febrei de Texas, tristeza, malaria bovină, precum şi al boalei analoge oii „cîrceagul", ieterohematuria oii etc).

ANOMALIILE CONGENITALE...

PREDISPOZIŢIUNEA CONGENITALĂ

Unul din capitolele cele mai importante şi totodată cele mai obscure ale patologiei se ocupă cu predispoziţiunile congenitale.

Vom numi predispoziţiuni congenitale calităţile moştenite sau embrionare care pun organismul întreg sau o parte din el, în condiţiuni deosebite de rezistenţă sau de slăbiciune faţă de dezvoltarea organismului sau de lumea externă.

Este de cea mai mare importanţă a se şti .cu ce boale, cu ce predispoziţiuni pentru boale ne maştem, ce boale şi predispoziţiuni putem moşteni de la părinţi, de unde provin aceste predispoziţiuni şi în ce împrejurări ele se manifestă în bine sau în rău în viaţa noastră.

Studiul acestor chestiuni a fost abandonat şi reluat din timp în timp în raport cu direcţiunea dezvoltării medicinii. Cînd într-o epocă oarecare, savanţii au crezut că pot explica toate boalele printr-o teorie oarecare, prin influenţe meteorologice «sau prin acţiunea microbilor, s-a neglijat studiul predispoziţiunii şi al terenului morbid. Iar cînd diferitele teorii sau diferiţii microbi au devenit insuficienţi pentru a explica toată etiologia sau toate manifestaţiunile boalei, din nou s-a recurs la studiul acestor predispoziţiuni.

în acest studiu însă, sîntem puţin înaintaţi, mai cu seamă din cauza lipsei unor metode ştiinţifice sigure. Trebuie în mare parte să ne mărginim la observaţiuni întîmp'lătoare şi numai o atenţiune deosebită şi o combinaţiune îngrijită a faptelor, ne permit oarecare progrese în această direcţiune.

Dacă îmi permit să viu înaintea domniei-voastre cu această chestiune, cauza este că am avut ocaziunea fericită de a observa serii

de fapte, care luminează întrucîtva unele probleme. Astăzi, toţi pat logiştii atribuie o mare importanţă terenului pe care se produce boa Astfel, este sigur că anume indivizi nu capătă anumite boale, că se i fectează mai cu greu decît alţii ; unii indivizi sînt predispuşi pen anumite boale şi, cînd răcesc unul capătă un guturai, altul o anghir un reumatism, altul o bronşită, altul cistită sau femeile metrită etc. să zică, (Sînt oameni predispuşi pentru boale generale şi alţii pent îmbolnăvirea unui anume organ sau sistem.

Dacă examinăm cauza acestor predispoziţiuni, vedem că de mu ori ea depinde de o boală anterioară; dacă cineva a suferit de bro şită sau de cistită — neapărat din cauza unei infecţiuni — organ respectiv rămîne slăbit şi dispus pentru recidivă. Microbii gurii sau uretrei, care o dată au găsit calea pentru a intra în bronchie sau vezica udului, la prima ocaziune, la prima slăbire a acestor organe, vor regăsi drumul, producînd o. nouă infecţiune. Se naşte însă într barea, dacă-cineva poate să se nască chiar cu atare predispoziţiu pentru boală şi, în acest caz, care ar fi baza materială a acestei predi poziţiuni ? Cred că sînt astăzi în stare să afirm, că, într-adevăr, om pozate să se nască cu o predispoziţiune pentru boală şi că *această pı {lispoziţiune în cele mai multe cazuri este reprezentată printr-o an malie.* Sub anomalie, înţelegem anume, nişte abateri de la dezvoltar normală, care însă, au fost privite pînă la cercetările noastre, ca ne yînd nici o importanţă pentru dezvoltarea normală a organismului.

Trebuie să ne întrebăm cum se nasc atare anomalii? Se cuno anomalii, care se reproduc de la părinţi sau chiar dintr-o serie lun de descendenţi; aşa se cunosc cazuri, unde într-o familie fieca membru are cîte şase degete, în loc de cinci. Apoi toată lumea şt că negii materni[1]) sînt de multe ori de asemenea moşteniţi de la p rinţi. Pe cînd însă prezenţa a şase degete nu dă naştere la boale, neg pot fi pun'ctul de plecare pentru tumori care ameninţă viaţa omului.

Există însă şi anomalii interioare, de care omul nu-şi dă seam pînă cînd aceste anomalii nu dau naştere la boale. Am constatat anum că anomaliile inimii şi ale vaselor pot deveni punctul de plecare unor boale mortale. Se ştie că inima la copil este mică şi lucrează o forţă mică, pe cînd în pubertate creşte într-un mod destul de repe şi produce deodată o munică mult mai mare. O anomalie, precum ar de exemplu prezenţa a două valvule aortice în loc de trei, va fi s portată uşor în copilărie, pe cînd în timpul pubertăţii, cele două va vule devin insuficiente, această insuficienţă valvulară va produce

***) în sensul de nevi pigmentări congenitali (N. R.).**

boală gravă şi mortală. De asemenea am arătat că atare lipsuri congenitale în septul inimii se pronunță în această epocă, pentru a da boale de inimă. Am găsit de asemenea nişte anomalii vasculare în interiorul craniului, care, la un moment dat au dat naştere într-un mod .mecanic, la presiune mare şi la hemoragii cerebrale. Acestea ar fi deci anomalii congenitale interne, care, în anumite epoci ale dezvoltării organismului, fatalmente devin boale.

Pe baza alcestor fapte foarte evidente, m-am întrebat dacă nu există alte anomalii congenitale, mai neînsemnate în aparență, nebăgate în seamă, şi care ar putea să dea naştere boalei, în anume împrejurări. Şi în privința aceasta, am oarecare experiențe. Am găsit că de multe ori copiii se nasc cu un ficat sau cu un rinichi abnorm, deformat, lobulat, de multe ori micşorat sau indurat, aceste organe avînd însă o cantitate tocmai suficientă de elemente active, pentru satisfacerea trebuințelor. însă considerînd că aceste-/organe în stare normală au o cantitate mai mare de material decît au trebuință, aş zice că au un rnaterial de rezervă. în cazul cînd aceste țorgane vor fi mai mult angajate sau vor fi puse în condițiunea de a lucra ,mai mult deicît în ,stare normală, această lipsă de rnaterial de rezervă se va manifesta sub forma unei insuficiențe ; organele nu vor mai putea satisface trebuințele şi organismul se va îmbolnăvi, iar îmbolnăvirea organismului va avea un răsunet vătămător asupra organului, aşa încît şi partea care a mai funcționat se va îmbolnăvi, stabilindu-se astfel un cerc vicios, care va agrava din ce în ce mai mult insuficiența şi boala organului.

Am putut observa o adevărată înlănțuire a predispozițiunilor morbide. Astfel, am constatat că un ficat abnorm de la naştere, din cauza insuficienței sale relative, spre exemplu în urma sifilisului congenital, se îmbolnăveşte mai uşor în urma unor substanțe iritante, care ar fi lăsat intact un organ normal. Se ştie spre exemplu, că abuzul de alcool produce o indurațiune şi o atrofie a ficatului ,• pentru un ficat insuficient de la naştere, o cantitate mică de alcool, care nu ar avea nici un efect vătămător asupra unui om normal, va produce aceeaşi indurațiune a ficatului, la un individ cu un ficat predispus.

Predispoziițiunea însă nu se opreşte 'aici. Am arătat în Yaportul meu asupra carcinomului, la Congresul internațional de medicină de la Paris (1900), că organele normale nu sînt [atinse de cancer şi că trebuie pentru aceasta o pregătire oarecare, sau o deranjare, sau o anomalie congenitală. Un atare ficat, spre exemplu, abnorm de la naştere, apoi într-o iritațiune cronică din cauza insuficienței sale funcționale, va deveni punctul de plecare al unei regenerări forțate şi dezordonate,

manifestîndu-se ca nişte tumori, aşa-numitele adenoame, iar acest
foarte uşor devin punctul de plecare al unui cancer. Va să zică, pr
dispozițiunea congenitală a produs o inflamațiune cronică şi ace
serveşte ca predispozițiune pentru dezvoltarea cancerului.

Dar şi pentru boale infecțioase microbiene trebuie să presupun
o anumită predispozițiune. Ştim că pentru multe infecțiuni, indige
sînt rezistenți, din cauză că părinții lor au căpătat boala şi au trans
un fel de imunitate copiilor sau că aceştia (copiii) au căpătat bo
într-un grad mai uşor şi au rămas rezistenți, pe cînd alți indivi
veniți din afară, devin prada infecțiunii. în privința acestor infecțiu
am făcut o descoperire interesantă, arătînd că în urma unei bo
infecțioase, părinții pot transmite alte boale sau alte predispozițiu
Astfel păsările care au trecut prin difterie, pot transmite la pui o pa
lizie. Se ştie anume că după difterie, copiii de multe ori capătă o pa
lizie ; la păsări însă, nu pasărea care a suferit de difterie, ci de
cendenții ei prezintă această paralizie.

Descendența morbidă există şi în alte boale infecțioase croni
cum este tuberculoza şi lepra. în tuberculoză, s-a. constatat că se moş
neşte de la părinții tuberculos! o strîmtorare oarecare în partea su
rioară a pieptului, care ar predispune copiii pentru tuberculoză.
sînt însă convins despre acest lucru, pentru că ar fi posibil ca acea
strîmtorare să se producă la copiii care au căpătat deja mai înai
tuberculoza de la mamă sau în familia tuberculoasă. în lepră, av
un fapt foarte curios, adică durata lungă a incubațiunii, care poate
fie de la 5—20 de ani chiar. Copilul unui lepros poate să moştenea
bacilul leprei, căci am arătat că acest bacii există şi în ovar, prec
se ştie că există şl în testicul. La copil însă, numai după cîțiva
se va manifesta boala, tocmai din cauza incubațiunii lungi a boal

Am văzut că predispozițiunea de multe cri este periculoasă ;
altă parte putem moşteni din contra, predispozițiuni salutare, s
exemplu părinții noştri, treicînd printr-o boală infecțioasă, ne pot l
rezistența mai mare în contra acestei boale. Nu numai atîta, dar s
anume anomalii congenitale care se pot dezvolta la descendenți
forma unei perfecționări. O dezvoltare slabă a extremităților po
să dea naştere la o dezvoltare mare a capului şi a creierulu
din contră, împiedicarea dezvoltării creierului sau a feței va putea
dea naştere la o dezvoltare mai mare a extremităților. Aceste posi
lități le-am putut constata, studiind dezvoltarea monştrilor şi mi
pare că au o oarecare importanță în filogenie, în explicarea dezv
tării organismelor, a raselor şi a speciilor...

DESPRE PĂTRUNDEREA UNOR MICROBI PRIN SUPRAFAȚA CORPULUI

Una din'-chestiunile cu care m-am ocupat de la începutul cercetărilor mele este : dacă, şi în ce condițiuni microbii pot pătrunde prin pielea intactă. N-am să revin asupra faptului că pielea omului e acoperită cu microbi care pătrund pînă la o profunzime oarecare şi în interiorul ei. Microbii patogeni, stafilococi şi streptococi, se găsesc mai cu seamă pe mâini, în murdăria de sub unghii, apoi pe buze, la intrarea nasului, la limitele conjunctivei ochilor şi pe mamele, de unde pot pătrunde şi în canalele lactifere, adică în laptele mamei. Am arătat în anul 1882 că stafilococul auriu se găseşte în profunzimea stratului cornos şi şe poate găsi în profunzimea pielii sub forma unor mase mai mari în interiorul unor negi muriformi. în urmă, atare neoplazii mici au fost descrise sub numele de botriomicoză. în anul 1883, am descris împreună cu Cornii, faptul că streptococul brîncii[1]) se găseşte în profunzimea rădăcinii părului şi că, probabil, pornind de acolo, produce recidivele atît de frecvente ale erizipelului. Faptul constatat de noi, că microbii şi mai cu seamă cei ai infecțiunii rănilor se găsesc şi în straturile mai profunde şi mai ferite ale pielii, explică greutatea de a ne dezinfecta în mod radical mîinile.

într-adevăr, nici pînă astăzi nu s-a găsit un mod de spălare, prin care chirurgul să-şi poată dezinfecta mina în mod radi'cal, astfel încît şi astăzi, în timpul asepsiei, chirurgul, lucrînd cu mîinile sale în profunzimea corpului, nu este în stare de a evita în mod absolut ca microbii patogeni să nu ajungă în aceste cavități ; tăierea unghiilor şi frecarea mecanică, cu perii, şi spălarea îndelungată şi repetată cu apă

') **Erizipelului (N. R.).**

fierbinte, cu săpun şi cu alcool, au dat pînă acum cele mai bune rez tate, ,însă aceste rezultate sînt cu atît mai incomplete, cu cît mîna mai dură, cu rugozităţi şi prezentînd peri sau crăpături.

Din această cauză, m-am pronunțat pentru menținerea unei an sepsii moderate în locul unei pure asepşii, şi am căutat să găsesc s stanțe inofensive, care cu toate acestea să aibă oarecare putere de slăbi sau omorî microbii, care cu toate precauțiunile luate ar pu să cadă de la mîna operatorului, în profunzimea țesuturilor sau cavităților operatului. ,

Cred că prin aplicarea unor atare substanțe, şi anume a subst țelor antiseptice combinate şi foarte diluate, se vor putea evita anu infecțiuni, la care sînt încă expuşi bolnavii, la care operațiunile fac fără a se întrebuința de loc substanțe antiseptice, sub cuvîntul atare substanțe ar fi otrăvitoare. într-adevăr, experiențele noastre arătat că „antisepticele la llmită"găsite de noi nu sînt otrăvito şi garantează mai bine rănile împotriva infecțiunii decît asepsia pu Un atare lichid antiseptic ar fi, spre exemplu, apa fiartă cu 1 : 50 sublimat, 4°/o acid boric sau l°/o acid succinic.

Este deci important a se şti că întreg corpul nostru e acope de microbi patogeni, dar cu toate acestea s-a putut constata că ace microbi sînt relativ puțin periculoşi. Astfel streptococii şi stafiloco luați de pe pielea normală, de obicei nu produ'c la animale nici erizi sau flegmon, nici abcese, nici moartea, pe cînd am arătat că ace microbi, dacă provin de la un abces sau de la un erizipel, sînt cu m 'mai virulenți, producînd aceste boale, şi aceeaşi microbi proveni din boale mortale, ca febra puerperală, piemie sau septicemie — multe ori produc moartea.

Pot chiar afirma că aceşti microbi sînt cu atît mai periculoşi, cît mai gravă, mai generalizată, mai acută era boala de la care provenit; astfel mi s-a întîmplat de mai multe ori că, avînd pe mî stafilococul auriu, acela nu mi-a produs nici o leziune, dacă însă umblat cu mîna intactă cu puroi sau cu organe provenind de la boală stafiloCocică generală şi mortală, acelaşi stafilococ, provenit la boală, mi-a produs o erupțiune de pustule, de care numai cu gr m-am vindecat. într-adevăr, există diferite boale produse prin stafi coci şi tocmai în timpul din urmă am observat un caz în care sta lococul a produs la o călugăriță o distrugere fistuloasă cu abce profunde a pielii întregi ; injectînd acest stafilococ la iepuri de ca s-a produs la aceste animale aceeaşi boală cronică.

Este destul ca să frecăm pielea intactă cu o cultură de stafilococ virulent, precum o făcuse Garre, pentru a căpăta pustule şi flegmoane grave, ceea ce arată că acest microb pătrunde prin pielea intactă.

In acelaşi mod, am reuşit să dau la animale flegmon şi erizipel, şi prin frecarea pielii cu culturi de streptococi.

Trebuie să ne întrebăm cum microbii aceştia, care nu au mişcări, au putut să pătrundă în profunzime ?...

Pentru a mă convinge de modul cum aceşti mfcrobi pătrund în piele, am făcut secţiuni prin piele şi am găsit că microbii pătrund mai cu seamă de-a lungul părului pînă în bulb şi de acolo pătrund printre celulele epiteliale fiind cuprinse în spaţiile limfatice care se găsesc acolo şi oare leagă părul cu ţesuturile profunde.

Neapărat creşterea pielii merge din profunzime spre suprafaţă, dar înaintarea microbilor nu urmăreşte pe aceea a ţesutului, căci microbii se **VOT** înmulţi în direcţiunea eondiţiunilor lor mai favorabile de existenţă, adică microbii care la suprafaţă nu găsesc nici umiditate, nici substanţe nutritive, vor creşte spre profunzime, unde din ce în ce găsesc mai multă umezeală, căldură şi substanţe albuminoase. La aceasta se adaugă şi presiunea ţesutului la care microbii, o dată ajunşi în regiunea bulbului, sînt expuşi. Nu trebuie deci ca microbii să aibă mişcări proprii pentru a pătrunde în profunzime.

Din această cauză, în experienţele mele am putut arăta că o piele macerată, umedă, va fi pătrunsă mai uşor decît pielea uscată ; crăpăturile pielii, boalele de piele de diferite naturi, cu descoperirea straturilor mai umede ale pielii, vor favoriza mult infecţiunea. O condiţiune importantă pentru infecţiune este frecarea sau introducerea cu oarecare presiune a microbilor, pe cînd punerea microbului pe piele, fără nici o frecare, de regulă nu produce infecţiune.

Mai cu seamă pielea rasă este sensibilă pentru infecţiune.

Putem să ne întrebăm dacă pielea rasă este o piele intactă sau dacă rasul nu produce şi mici leziuni. Neapărat o piele bine rasă este intactă, altfel rasul bărbii ar crea zilnic nişte răni, însă nici cu lupa nu se pot observa, pe o piele bine rasă, răni. Cu toate acestea, este sigur că mulţi microbi, care nu pot trece prin pielea nerasă, trec prin pielea rasă.

Am arătat deja de mult că bacilul răpciugii poate să pătrundă! prin piele sub condiţiiunea ca animalul de experienţă să fie tînăr, să aibă pielea umedă şi cu părul tăiat, fiind frecat în mod energic cu o pomadă conţinînd bacilii virulenţi ai morvei. De asemenea, frecarea

cu culturi de răpciugă pe pielea rasă, în experienţele noastre făc împreună cu dl. P. Riegler, a produs la purcei de India o infecţi răpciugoasă sigură.

Am examinat apoi pielea şi am putut surprinde . modul cum trunde bacilul morvei. într-adevăr, el nu trece prin crăpăturile pie ci intră în teaca părului şi de acolo ajunge în papila părului, pătr zând printre celulele epiteliale ; aici intră în înmulţire, pe cînd ţesu profund arată de asemenea semnele unei vii iritaţiuni.

Am putut conistata că epiteliul bulbului părului se comportă mod analog ca şi membranele mucoase, care permit de asemen invaziunea bacilului răpciugii. Este destul să atingem conjunct ochiului sau mucoasa nazală cu o cultură virulentă de răpciugă, pen a produce boala prin mucoasa intactă.

Aceste cercetări, prezentate în anul 1895 Academiei de Medic din Paris, au fost constatate şi confirmate de o comisiune aleasă academie ; mai tîrziu însă unul din membrii comisiunii, regret Nocard, a început să se îndoiască de aceste rezultate, adică, operînd în condiţiunile indicate de mine, nu a mai obţinut rezul sigure, pe cînd în timpul din urmă toţi experimentatorii au confir constatările mele.

Astfel, astăzi nimeni nu se mai îndoieşte de faptul că bac răpciugii, în condiţiunile indicate de mine, poate să pătrundă pielea intactă.

Acest fapt este însă de cea mai mare importanţă practică şi explică pentru ce atâţia savanţi, şi mai cu seamă veterinarii care umblat cu răpciugă, au devenit victime ale scepticismului lor, mur de răpciugă.

Putem zice că toate celelalte infecţiuni de laborator împreună au ocazionat atîtea victime ca răpciugă, care o dată încuibată în o nismul omului, conduce aproape în mod fatal la moarte.

Am descoperit pătrunderea bacilului răpciugii prin pielea nerăn astfel încît am observat un caz de morvă în care nu era nici o r şi unde boala nu a început ca de obicei pe mucoasa (nasului. A într-alt caz, un laborant al institutului nostru s-a infectat de aseme prin mîini care nu purtau nici o rană. De atunci numai la Bucure 3 persoane, asistenţi de laboratoare şi institute unde s-a lucrat cu r ciugă, au murit de boală, fără a avea plăgi pe ,mîiini. La autopsie putut apoi urmări din nou calea bacilului, care conduce din af spre profunzime, prin pielea intactă.

Ar trebui deci ca o dată pentru totdeauna să nu se mai permită ca oamenii să umble cu mîinile goale pe cadavrele oamenilor sau cailor răpciugoşi, precum şi cu orice material infectat de acest microb.

La institutul nostru există dispoziţiuni serioase în această privinţă şi ar trebui generalizate atare măsuri.

în urma constatărilor noastre, autorii au văzut apoi că o serie de microbi din cei mai periculoşi pot trece prin piele.

Mai ales pentru bacilul ciumei s-a constatat că el trece prin pielea rasă a purcelului de India.

S-a afirmat de unii autori că microbul trece prin mici zgîrieturi, care s-ar fi format cu ocaziunea raderii. Am putut însă să constat că şi în acest caz microbii 'au intrat prin foliculii piloşi ; trebuie admis că au intrat prin pielea intactă, însă modificată prin radere, în sensul că prin radere se deschide *mai bine foliculul pilos şi face ca microbul să ajungă la bulb, unde epiteliul se comportă ea şi mucoasa, prin care bacilul ciumei pătrunde cu cea mai mare înlesnire. Sînt în adevăr mai mulţi microbi : bacilul descris de Ribbert la dizenteria iepurelui, bacilul septic transparent descris de mine în bronşite grave, şi în fine bacilul ciumei, din care o cantitate invizibilă atingînd mucoasa nasului sau conjunctivei produce o infecţiune sigură şi moartea. Microbii aceştia sînt deci cei mai teribili microbi pentru anume specii animale şi prin această putere teribilă de pătrundere se explică şi pericolul şi întinderea epidemică a ciumei.

Comisiunea austriacă pentru studiul ciumei, precum şi Kolle, au mai găsit un alt fapt important în ceea ce priveşte pătrunderea bacilului ciumei prin piele, şi anume un bacii care şi-a pierdut aproape toată virulenţa, încît pe nici o altă cale nu mai produce ciuma, totuşi mai dă ciuma şi moartea, dacă se introduce prin frecarea pielii unui animal.

Aceşti autori nu au putut găsi o explicaţiune suficientă pentru acest fenomen, pe cînd după experienţele mele este uşor de explicat că bacilul ciumei, găsind în bulbul părului un bun mediu de cultură, se întăreşte acolo pînă a putea face invaziunea sa în organism. Faţă cu această explicare, aceea dată de alţi autori, că bacilul slăbit al ciumei produce ciuma prin piele, pentru că pielea ar opri invaziunea altor microbi care ar omorî animalul, este inadmisibilă, pentru că am arătat : 1) că prin piele împreună cu bacilul ciumei trec şi alţi microbi ; 2) că acelaşi amestec introdus prin infecţiune sub piele nu produce nici ciumă, nici vreo altă boală.

Neapărat că aceste fapte explică foarte bine cum cineva, fă să aibă nici o rană, poate să capete ciuma, mai cu seamă indigen care merg desculţi.

Este sigur că în cele mai multe cazuri aşa se ia bo'ala, căci nun aşa se pot explica buboanele inghinale, care în cele mai multe caz sînt primele manifestaţiuni ale boalei, întocmai ca şi în experienţ noastre unde, introdudînd bacilul ciumei prin pielefa intactă, de mu ori prima manifestare este un bubon în apropierea pielii infectate.

Şi pentru ciumă este deci foarte important a se «şti că bacilul po pătrunde prin pielea intactă, rasă sau macerată.

Trebuie să amintesc în treacăt că bacilii menţionaţi trec mai uş prin pielea intactă decît chiar prin răni. Numai rănile cu totul pro pete sînt favorabile invaziunii, pe cînd rănile mai vechi de o zi, s exemplu, mai greu permit infecţiunea cu un bacii străin, oricît de vi lent ar fi el, ca al ciumei, al răpciugii, decît pielea intactă şi ras

Aceste fapte atît de curioase şi importante m-au condus să înt prind, împreună cu şeful nostru de serviciu, dl. prof. Riegler, o se de experienţe pentru a arăta cum anume se comportă faţă de pie bacilul tuberculozei. Deja de mult am observat şi am comunicat Ac demiei de Ştiinţe de la Paris (în anul 1882), că bacilul tuberculozei po să pătrundă prin mucoasa cu epiteliu intact, şi anume, la nivelul cr telor amigdaliene.

Am arătat că există o cale limfatică deschisă, prin care bac comunică, în mod liber sau închişi în leucocite, cu suprafaţa.

Am mai arătat în aceeaşi comunicare^ că şi bacilul leprei con nică liber cu suprafaţa prin foliculii piloşi, şi că astfel pielea lep şilor se găseşte acoperită cu bacilii leprei. în cazuri de lepră la încep am găsit anume, că bacilul leprei pătrunde prin foliculii piloşi, pro cînd primele leziuni în jurul părului.

Dar cum stă lucrul în ce priveşte tuberculoza ? Nimeni nu a e minat, sau cel puţin nu a constatat, dacă bacilul tuberculozei poate pătrundă prin pielea intactă.

Cercetările noastre recente au arătat în adevăr că şi bacilul tub culozei poate fi introdus în organismul animalelor prin pielea intac însă rezultatul nu este întotdeauna acelaşi.

Am procedat în modul următor : am lucrat cu bacili de dife provenienţe, cu bacili proveniţi de la un cîine, care altfel este de de refractar faţă de tuberculoză, apoi cu puroi dintr-o cavernă tub culoasă conţinînd cantităţi imense de bacili, şi în fine cu o cult dintr-o artrită tuberculoasă cronică.

La 14 februarie a.c, o cantitate mică din cultura microbului foarte virulent de la om a fost frecată la 2 cobai pe pielea rasă ă pîntecetui în regiunea inghinală stingă şi pe care nu s-a găsit cu lupa nici o leziune oricît de mică.

La unul din ei s-a observat după o lună un ganglion inghinal mult mărit în partea stingă. După alte două săptămîni s-a prins şi ganglionul din partea dreaptă. Cobaiul a fost omorît la 14/V (după 3 luni) şi la autopsia lui am găsit în afară de tuberculoza ganglionilor inghinali (la piele nu s-a observat nimic, nici în 'viaţă nici la autopsie) şi tuberculoză întinsă a pulmonilor, ficatului şi splinei.

Al doilea cobai a murit la 27/V fără să prezinte vreo leziune de tuberculoză.

La 23/111 s-au infectat 2 cobai după raderea părului, prin frecare cu materie cazeoasă tuberculoasă de la un iepure inoculat cu tuberculoză de la cîine.

Ambii nu au fprezentat nimic la piele în locul de inoculare. Au căpătat însă amîndoi după 3 săptămîni adenite bilaterale, care 'S-au mărit continuu, ajungînd pînă la mărimea unor alune.

Unul din ei a fost omorît la 15/IV şi s-au găsit, în afară de o tuberculizare a ganglionilor inghinali, tuberculi în splină, în ganglionii bronhiei şi în pulmoni.

Al doilea a rnurit la 18/IV prezentînd, în afară de tuberculoza ganglionilor inghinali, şi tuberculi în splină.

La 14/V s-au inoculat 2 cobai — prin frecarea pielii, după ce s-a tuns părul — cu materie tuberculoasă de la cobaiul omorît la 14/V.

Aceşti cobai nu prezintă nimic la locul frecării nici la piele, nici la ganglion.

în toate cazurile ganglionii examinaţi au toate caracterele ganglionilor tuberculoşi, conţinînd şi bacili caracteristici, şi pe lîngă aceasta o infecţiune generală. Bacili s-au găsit, deşi în număr foarte mic, şi în tecile piloase.

In alte serii de experienţe, în care părul era numai tuns şi nu ras, la început infecţiunea nu avea loc. Continuîndu-se însă experienţele şi treeîndu-se bacilii de la animalele la care tuberculoza a intrat prin piele, din nou la alte animale, rezultatele au devenit din ce în ce ,mai sigure, adică bacilul de la. cele din urmă animale, freeîndu-se pe pielea rasă a altor 2 cobai, a produs în ambele cazuri o infecţiune, iar inoculînd de aici alţi 2 cobai, unul pe pielea tunsă şi -celălalt prin pielea rasă, amîndoi s-au îmbolnăvit în acelaşi mod şi au murit de tuberculoză.

Rezultatele primelor 15 încercări făcute de mine, de d-ni Riegler şi Toderaşcu sînt cele următoare :

Nr. curent	Modul de inoculare	Originea tuberculozei	Rezultat
1	Prin pielea rasă	Tuberculoză umană	Cu leziuni tuberc loase
2			Fără leziuni
3		Tuberculoză ia cîine trecută prin iepure	Cu leziuni tuberc loase
4		Tuberculoză la cîine trecută prin iepure	Cu leziuni tuberc loase
5		Tuberculoză la bou	Trăieşte
6		Tuberculoză la bou	Fără leziuni
7		Tuberculoză la cîine trecută prin iepure şi apoi cobai	Trăieşte
8	„ „ tunsă	Tuberculoză umană, a Il-a tecere prin cobai	Trăieşte
9		Tuberculoză umană, a Il-a trecere prin cobai	Fără leziuni
10	„ „ rasă '	Culturi de tuberculoză umană trecută la cobai, a III-a trecere	Cu leziuni tuberc loase
11		Culturi de tuberculoză umană trecută la cobai, a III-a trecere	Cu leziuni tuberc loase
12	„ „ tunsă	Culturi de tuberculoză umană trecută la cobai, a III-a trecere	Fără leziuni
13		Culturi de tuberculoză umană trecută la cobai, a III-a trecere	Cu leziuni
14	„ „ rasă	Tuberculoză umană, a IV-a trecere prin cobai	Cu leziuni tuberc loase
15	,, ,, tunsă	Tuberculoză umană, a IV-a trecere prin cobai	Cu leziuni tuberc loase

Animalele cu infecţiunea reuşită prin pielea intactă au fo demonstrate la Societatea anatomică.

Din aceste cercetări reiese deci faptul de cea mai mare impo tanţă, că şi bacilul tuberculozei poate pătrunde prin pielea aparenţă intactă, nu numai prin pielea rasă, dar şi prin cea tunsă, se poate arăta că în cazurile noastre bacilul nu a pătruns prin cr pături, ci prin foliculii piloşi neprodueînd nici o leziune la punct de invaziune, ci adresîndu-se direct ganglionilor limfatici celor m apropiaţi.

Deja autorii vechi şi chiar Koch au presupus că bacilul tub culozei ar putea să pătrundă la copii prin pielea modificată pr eczeme şi zgîrieturi. într-adevăr, acest mod de infecţiune devi cu atît mai probabil, cu cît şi la copii, ganglionii gîtului, gîlcile, multe ori reprezintă primele modificări ale scrofulozei. Se afirma chiar că şi boala de piele, eczema copiilor, ar aparţine scrofulei.

Am putea — în urma experienţelor noastre — admite că la copiii la care există atare leziuni mici ale pielii, aceste leziuni, precum şi microbii care provin parte din pielea intactă şi care se aşează şi se cultivă în mijlocul pielii bolnave, ar favoriza intrarea bacilului tuberculozei, provenind fie din laptele fie din sărutatul sau contactul mamei tuberculoase.

Acest bacii ar intra în modul arătat în limfatice şi de aici in ganglionii gîtului, unde s-ar forma primul focar tuberculos sau scrofulos. De aici tuberculoza ar progresa încet în profunzimea pieptului, producînd tabloul clinic al scrofulozei cu toate consecinţele şi complicaţiunile sale.

Rezultă de aici că presupunerea veche, după care eczemele aparţin scrofulozei, capătă o confirmare experimentală, şi că trebuie astăzi să contăm că şi pielea nemodificată sau foarte puţin alterată, poate fi o poartă de intrare a bacilului tuberculozei, constatîndu-se totdeodată că mai cu seamă pielea de pe faţă, în jurul gurii şi nasului, sînt locurile cele mai periclitate şi care trebuie anume ferite de contactul 'cu bacilul tuberculozei.

La această poartă de intrare se adaugă însă fără îndoială altele mai importante, care se găsesc, precum am arătat aceasta de mult, mai cu seamă în nivelul amigdalelor, care de obicei sînt în stare de iritaţiune la copiii s'crofuloşi.

Este important a se constata că în experienţele noastre bacilii pot face invaziunea lor în aceste regiuni, fără a face acolo leziuni tuberculoase, străbătând fără a lăsa urme pînă în ganglionii limfatici apropiaţi şi chiar depărtaţi.

Sper că prin aceste lucrări, arătînd posibilitatea invaziunii microbilor prin piele şi condiţiunile în care se produce infecţiunea prin această cale, am putut contribui în mod esenţial nu numai la cunoştinţele noastre asupra infecţiunii, dar mai cu seamă la prevenirea unei serii de infecţiuni din cele mai grave.

HIPOGENEZA RENALĂ

Dl. prof. Babeş prezintă organele unui cadavru autopsiat î spitalul Filantropia. Cadavrul aparţinea unei femei de 30 de ani, ca intrase în serviciul d-lui dr. Nanu-Muscet, pentru o maladie care debutat cu vreo 3 zile mai înainte prin febră, tuse, hemoptizie şi terminat în comă.

Urina conţinea foarte multă albumină. La autopsie se co stată că femeia e foarte slabă şi palidă. *Laringeîe şi bronhiile* sî injectate şi acoperite cu mucus sanghinolent, care în *bronşiole* e purulent. Însămînţările pe mediile de cultură n-au dat însă nimi *Piămînii* sînt edematiaţi. In *cord* se vede o leziune importantă. Mi cardul ventriculului stîng e enorm de îngroşat, de vreo 3 cm; palid, gri-gălbui şi e puţin mai friabil [decît normal]. *Aorta* no mală. *Stomacul,* contractat. Mucoasa îngroşată cu mucozităţi pur lente. Aceleaşi leziuni se văd şi în intestin. Rinichii mici, foar uşori, care împreună cu elementele din hil cîntăresc : stîngul 5 şi dreptul 60 de grame. Consideraţi singuri şi goi n-au mai mu decît vreo 30 grame fiecare. Rinichiul stîng era într-o anomalie situaţiune, căci se afla cu 3 cm mai jos de capsula suprarenal Artera şi ureteral său sînt foarte fine şi subţiri. De altă parte, lipseşte buza anterioară a hilului. Capsula sa se decortică uşor. Rin chiul drept are ureteral şi artera normală, dar la el se vede bi lobulaţiunea fetală. Suprafaţa e granuloasă, brună-gălbuie, cu vene foarte pronunţate. Insă consistenţa organului e flască, nu-i dură în nefrita interstiţială, cum s-ar părea că este în acest caz. Su stanţa corticală e subţire numai de cîţiva milimetri. Piramidele sî mici şi greu de limitat. Bazinetul e dilatat şi ia o mare parte la volum

organului. *Deci avem un rinichi mic a cărui leziune e de origine ietala.*

D-sa aminteşte alte serii de rinichi la care a găsit asemenea insuficienţe congenitale. Intr-un caz a avut agenezia unui rinichi cu dubla dezvoltare a aceluia din partea opusă. Alteori a observat rinichii formaţi numai din bazinet, la 'care a mai găsit cîţiva glomeruli şi foarte puţini tubi degeneraţi, cu epiteliul proliferat încît le astupa lumenul. In asemenea cazuri vasele erau mult alterate. Arterele erau calcificate şi leziunea lor explica leziunile renale. Prin urmare, în acest caz, atrofia renală era în funcţie de arterioscleroza organului. D-sa a făcut secţiuni histotogice din rinichiul de astăzi şi la microscop a găsit următoarele importante leziuni : lipsa aproape completă a glomerulilor şi în parte a parenchimului. Tubii formează centrul unor focare inflamatorii, căci în jurul lor se văd mase embrionare şi unele mase de culoare roşie, care străbat în interiorul lor. Pereţii tiibilor sînt proliferaţi şi nu se găsesc hematii în lumenul lor. Arterele sînt foarte lezate fiind atinse de arterioscleroza. Această leziune are însă o însemnătate particulară, căci procesul de scleroză nu s-a localizat pe nişte artere normale, ca dispoziţie, structură şi număr, ci pe nişte artere, care au fost mici şi au avut o structură nedezvoltată. Această scleroză a trebuit să fie timpurie •, ea n-a avut timpul să se dezvolte o dată cu evoluţia aşa de rapidă a boalei, care a omorît femeia.

Leziunile microscopice ale acestor rinichi ar putea fi luate de unii drept una din următoarele modalităţi anatomo-patologice: sau o nefrită interstiţială, sau o arterioscleroza. In acest caz n-avem a face cu o nefrită interstiţială din mai multe motive : 1) cliniceşte am avut foarte multă albumină, 2) lipseşte aderenţa cu capsula, 3) n-avem duritatea rinichiului nefretic, 4) piramidele sînt extraordinar de mici, 5) n-avem paliditatea substanţei corticale şi în fine 6) nu prezintă în condensarea ei, rărirea glomerulilor lui Malpighi. Pe de altă parte leziunile renale nu corespund cu o arterioscleroza, căci după cum am văzut, scleroza n-a lezat nişte artere primitiv normale, cum ar trebui să fie în arterioscleroza francă, ci unele artere mici şi nedezvoltate.

Pentru prof. B a b e ş, leziunile acestor doi rinichi şi în special ale celui stîng, ţin de o anomalie de dezvoltare a acestor organe, în special printr-o *hipogeneză congenitală.* Această hipogeneză congenitală este caracterizată maeroseopic prin insuficienţa elementelor descrise mai sus, iar microscopic, prin raritatea histologică a glome-

rulilor şi prin ateriosclerosa unor vase nedezvoltate. Această di urmă constatare anatomo-patologică, face pe dl. prof. B a b e ş, s tragă următoarea concluzie : *Ori de cîte ori găsim o arterioscleroz renală cu rinichi foarte mici la un tînăr, această leziune este o prol pentru hipogeneză rinichilor săi.*

Leziunile inflamatorii ce s-au găsit în rinichi sînt în legătur probabilă cu producţiunile septice dezvoltate ia nivelul bronhiilo bolnavei. Acegte producţiuni ce trebuiau să se elimine prin rinichi a dat acestora ultima lovitură şi i-au făcut astfel cu totul insuficienţ

După expunerea acestui caz, dl. prof. B a b e ş aminteşte cele lalte anomalii congenitale ale rinichilor, eonsiderîndu-le în rapo cu prognoza oamenilor atinşi de aceste anomalii şi termină cu u deziderat de ordin clinic, anume, că ar trebui să se găsească u sindrom precis prin care să se pună diagnoza clinică de nefrita unor rinichi hipogenetici.

SPIROCHETE ÎN SIFILIS CONGENITAL

Dr. prof. B a b e ş şi I. P a n e a prezintă piese cu *Spirochaeta pallida Schaudinn,* dintr-un caz de sifilis congenital din serviciul d-lui prof. Drăghicescu.

In istoricul spirililor, au fost constataţi de mult în leziunile sifilitice ale organelor genitale (B e r d a l şi B a t a i 11 e 1891, R o n a (Budapesta) 1903), fără a se fi văzut însă în ei agentul etiologic al sifilisului şi fără a se putea şti precis dacă spirilii observaţi sînt aceiaşi cu cei ai lui S e h a u d i n n. După descripţiunile ce le-au dat însă, par să fi văzut mai ales *Spirochaeta reîringens.* B o r d e t şi G e n g o u de la Bruxelles, spune M e c i n i k o v , sînt singurii care au văzut în adevăr *Spirochaeta pallida* înaintea lui S c h a u d i n n , dar fiind descurajaţi de negăsirea lui decît în plăci mucoase din gură, unde ceva asemănător poate să fie şi în stare normală, n-au mai continuat cercetările. în gură, a descris şi prof. B a b eş un spiril foarte fin şi palid, destul de asemănător, în balanopostită şl în papilomele organelor genitale se găseşte un spiril mai gros, cu ondulaţiuni mari şi care se colorează uşor. S c h a u d i n n şi H o f f m a n n în ultima publicaţiune, insistînd asupra dualităţii spirochetelor genitale, spune că găsesc pe aceasta din balonopostită etc. şi în sifilis, pe cînd pe *Spirochaeta pallida,* care e foarte mică, cu forma în „tire-bouehon" nu au găsit-o decît în sifilis. Pînă acum au găsit aceşti paraziţi în şanerele indurate, în condilome, în ganglionii tumefiaţi o dată cu leziunile primare, în papule secundare şi în ceea ce au extras prin presarea splinei.

Dr. S. Ni c o l au (cazuri din clinica dermato-sifilitică a prof. Petrini, Galaţi) a găsit şi ne-a arătat preparaţiuni din plăci mucoase din gură, la care se putea însă obiecta cele observate mai sus.

în şedinţa Societăţii anatomice de la 23 aprilie, prof. B a b e
a demonstrat preparaţiuni dintr-un caz de sifilis ereditar hem
ragie, în care pe lîngă leziunile caracteristice ale ficatului şi a
splinei, s-au găsit şi hemoragii multiple. în acest caz s-au găs
în splină şi în sînge, pe lîngă nişte celule mai mici decît leuc
citele şi nişte filamente ondulate care semănau cu spirilii. S-
constatat şi nişte formaţiuni spirilare libere care corespund cu de
cripţiunea lui S c h a u d i n n ? ceea ce era caracteristic în ace
caz era cantitatea mare de eozinofile în sînge şi în toate organel
semănînd cu o hiperleucocitoză. Culturile în aceste cazuri au d
streptococi.

M e c i n i k o v , într-un memoriu prezentat la Academia de med
cină, a expus rezultatele investigaţiuniior ce le-a făcut pe ma
muţă şi pe om, arătînd că *Spirochaeta pallida* există şi în şancr
indurat al cimpanzeilor şi al macacilor, şi de asemenea în papule
uscate la om. L e v a d i t i a găsit *Spirochaeta pallida* în vezicule
pemfigusului heredosifilitic precum şi în ficatul, splina, pulmonul
papulele cutanate ale heredosifiliticilor. în acelaşi timp B u s c h k
şi F i s c h e r au găsit-o de asemenea în ficatul şi splina hered
sifiliticilor.

în cele trei cazuri de heredosifilis pe care le-am avut noi, ultim
mai ales este foarte abundent în leziuni sifilitice şi ne-a hotărît
urmărim topografia distribuţiunii spirochetei.

Primele două cazuri, pe lîngă leziunile sifilitice, mai ales ale fic
tului, erau cu purpură şi pete mari hemoragice, care probabil er
în legătură cu asociaţia streptococului ce s-a cultivat din însămî
ţările făcute la necropsie. Ultimul caz are pemfigus, coriză, conjunc
vită, vasele ombilicale îngroşate. Ficatul foarte mare, galben-verz
cu o duritate inegală, mai mult moale şi conţine un sînge foa
diluat. Splina mare. Pneumonie albă tipică ; musculatura, albă şi n
rigidă. Inima conţine sînge lichid. Capsulele suprarenale foa
curioase, transformate într-o masă griză-roşie, cu ganglioni limfati
Ganglioni limfatici foarte roşii.

Atragem atenţiunea că în preparaţiunile pe care le-am exami
şi din care demonstrăm şi aici, sînt numai spirochete palide.

Tehnica de care ne-am servit e fixarea în alcool-eter şi colo
ţiunea cu amestecul „Giemsa II Eosin m. Azur" (Leitz) şi Romanows
făcut cu 2 picături într-o soluţiune de albastru de metilen alcalini
cu carbonat de sodă, cu 6 cc de apă distilată şi 6—8 pictături dint

soluţie de sodă cu 6 cc de apă distilată; se pun şi 6—8 picături dintr-o soluţie de eozină. B. A. extra 1°/oo, după cît e titrajul rezistenţei la precipitare al soluţiei de albastru de eozină. Ceea ce se pare că se cere ca particular în coloraţiunea cu Romanowski, e reducerea cît mai mult posibil a cantităţii de albastru sau o diluţiune mare. Coloraţiunea a durat între 16—20 ore.

Spirocheţii sînt coloraţi într-un roz-violaceu foarte palid şi mai întotdeauna greu de văzut din cauza unei coloraţiuni aproape identice a eîmpului înconjurător. In jurul lor se văd adesea nişte mici vaeuole, care ar putea fi din cauza mişcărilor lor sau poate sînt din cauze independente de ele. Unele spirochete ajung la 14 **LI** lungime. Ele sînt foarte subţiri (3—5 \x), mai ales la extremităţi, unde se termină de obicei într-un vîrf foarte fin, pierdut. De multe ori se îneurbă la capăt. Alteori totul formează un unghi, mai ales obtuz. Spre mijloc se îngroaşe puţin, spiralele par a fi mai strînse şi foarte regulate.

Numărul spiralelor e de 16—18.

• în ceea ce priveşte distribuţiunea cantitativă a spirochetei, ea e foarte capricioasă. Am găsit existînd foarte multe numai în cîte un punct al unui preparat, pe cînd în rest nu exista nici unul, sau în alte preparate din acelaşi organ nu existau de loc. Totuşi credem că trebuie de remarcat cantitatea mare pe care am găsit-o în preparaţiunile din capsula suprarenală, unde erau cîmpuri microscopice de cîte 10—20 spirochete, în unele părţi formînd chiar pachete şi nişte formaţiuni rotunde puţin mai închise, de unde se desfac pachete de spirochete.

Urmărind distribuţiunea spirochetei şi în alte organe, am mai găsit destul de multe în ficat. Mai puţine am găsit în splină, ganglionii limfatici, pulmoni şi în veziculele de pemfigus.

Noi am găsit şi în sîngele luat din cord, şi în ceea ce s-a raclat de pe conjunctivă. Ceea ce pare a prezenta o importanţă deosebită, e găsirea lor In capsula suprarenală într-o cantitate relativ foarte mare.

OBSERVATIUNI DESPRE MALARIE ÎN ROMÎNIA ŞI COMBATEREA EI

»

Sînt abia cîţiva ani, de cînd lupta sanitară a luat un avînt nc
mai cu seamă în urma tristei constatări că măsurile sanitare aplica
pînă acum nu sînt suficiente pentru a asigura sănătatea şi sporir
populaţiunii.

Statul, care prin anumite legi s-a angajat ca să asaneze localit
ţile şi să supravegheze sănătatea ţăranului, nu a luat măsuri serioa
pentru executarea mandatului său. Guvernele nu au fost pătrunse
necesitatea urgentă de a face sacrificii mari materiale şi chiar adn
nistraţiunea sanitară nu cuteza a insista prea mult asupra cerinţel
urgente, nefiind îndestul orientată asupra mijloacelor de întrebuinţa

Astfel, cu toată legea sanitară, cu toate măsurile sanitare lua
cu toate cheltuielile destul de mari ale Serviciului sanitar, ţara nu
asanat şi ţărănimea a căzut din ce în ce mai mult în sărăcie şi înce
a arăta semne neîndoioase carenţiale. în nenumărate rînduri
căutat să atrag atenţiunea guvernelor asupra pericolului şi să a
că grija principală a unui guvern patriotic trebuie să fie regenerar
sanitară a ţărănimii...

Rezultatele acestei lupte ar fi surprinzătoare ; nu este însă scop
meu de a desfăşura opera ... sanitară săvîrşită chiar şi pînă acu
care a produs scăderea mortalităţii şi din cauza aceasta spo
populaţiunii, care a ajuns în anul trecut la numărul de aproa
100 000 de suflete, voiesc însă să semnalez aici încercările făc
pentru a combate unul din flagelele cele mai răspîndite ale ţărănim
adică malaria sau paludismul.

Combaterea acestei boale endemice a făcut progrese numai
anii din urmă, căci mai înainte se credea că pentru a combate boa

trebuie să se regleze regimul apelor, trebuie drenată țara, trebuie secate bălțile, adică nişte lucrări mari care, mai cu seamă la noi, nu se pot executa decît cu muncă şi cheltuieli imense şi cer un timp foarte îndelungat.

Guvernele şi administrațiunile sanitare erau deci descurajate față de cerințele științei.

Insă descoperirile noi asupra malariei au simplificat deodată mult problema.

Descoperirea lui Ross că țînțarii transmit malaria a aruncat o lumină nouă asupra acestei boale. Această descoperire a fost precedată de bănuieli şi de ipoteze, astfel Marcus Terentius Varro, în timpurile lui Pompeius, scrisese că frigurile sînt produse de nişte animalicule venind din bălți, apoi şi țăranii italieni afirmau că frigurile yin de la țînțari.

Dr. Ross, Manşon şi mai cu seamă Schaudinn au arătat că, într-adevăr, microbul malariei îşi petrece o parte din ciclul său de dezvoltare în corpul țintarului.

Anume, țintarul numit *Anopheles maculipennis,* ințepînd şi sugînd sîngele de la un om malarie, primeşte împreună cu sîngele şi parazitul în stomac ; aici se întrunesc paraziții masculini şi cei femenini, apoi se încapsulează şi se înmulțesc dînd loc la aceşti sporozoiți la care, examiinîndu-i mai în de aproape, am găsit nişte prelungiri particulare cu ajutorul cărora se mişcă, avînd prin aceasta oarecare asemănare cu infuzoriile.

Aceşti paraziți intră în glandele salivare ale țintarului şi de aici, prin înțepături, în sîngele omului. Am observat că înțepătura țintarului anofel este puțin dureroasă şi nu produce acea umflătură şi mîncărime, ca înțepătura țintarului ordinar, *Culex pipiens.* Sînt regiuni, mai cu seamă cele malarice, unde anofelii sînt mai numeroşi decît culeeşii. După cercetările noastre, frecvența anofelului depinde şi de an şi de anotimp ; astfel, în anul 1902, la Sulina, nu erau decît 10°/o anofeli şi 90% culex, în anul trecut din contră, s-au găsit mai mulți anofeli. Depinde şi de locul unde se caută ; astfel, în locuințe se găsesc mai mulți anofeli. S-au mai găsit anofeli la noi în țară în județul Roman, la Roman, la Doljeşti şi la Strunga ; în județul Ilfov la Domneşti, unde am găsit în anul 1900 cel dintîi țînțar al malariei la noi în țară ; apoi s-au găsit cantități mari de anofeli în Chirnogi şi Frăsinet, în județul Govurlui, în localitățile Sivița, Tătarca şi Folteşti ; în Teleorman s-au găsit în Belitori.

Un alt țînțar, *Anopheles pseudopictus,* care de asemenea tran mite malaria, l-am găsit la Sulina, cam 1—2%> din țînțarii culeşi anul prezent; aici se vede că sînt mai frecvenți; acest anofel s-a m găsit şi în Covurlui, unde de asemenea este mult mai rar ca *An pheles maculipennis.*

Pe cînd la Bucureşti, anophelul este mai rar, se găseşte aici *Cu pipiens* şi alte feluri de culex. La Sulina, după Mezineeseu, *Cu pipiens* este mai rar decît *Culex Richaidin,* care foarte probabil transmite malaria.

Deja în anul 1893 (Archives de Med. Experim.) împreună dl. dr. Gheorghiu, am stabilit formele malariei care se găse în România, am constatat toate formele paraziților febrei terțe, cuar şi celei grave tropice (estivo-autumnale).

In lucrarea noastră am stabilit ciclul de dezvoltare al parazitul în raport cu boala şi am descris formele grave ale febrei tropice ca produc moartea prin astuparea vaselor cerebrale cu paraziți, căci ace parazit nu se înmulțeşte în interiorul sîngelui, ci în organele inter şi anume, în vasele mici ale creierului.

Am mai constatat în malaria cronică şi fără febră nişte for particulare, rezistente, care corespund stadiilor sexuale a căror de voltare o observăm în corpul țînțarilor. în aceste cazuri, cu o spli enormă, s-a găsit şi o înmulțire a globulelor albe din sînge. în aceas lucrare am stabilit forma inelară cu un punct cromatic al parazitulu înainte şi după invaziunea sa în interiorul globulelor roşii. De as menea, am descris cel dintîi, multiplicațiunea indirectă prin carioch neză a celor două forme sexuate şi m-am pronunțat, în mod categor in contra opiniunii generale, că aceste forme ar fi sterile.

Astfel am contribuit şi noi la o concepțiune mai bună asupra di ritelor forme ale parazitului.

Astăzi ştim că observațiunile noastre erau exacte, că primul stad al parazitului este inelul şi că semilunile, departe de a fi sterile, repr zintă formele sexuate. Trebuie presupus un ciclu dublu de dezvolta al parazitului ; întîiul sau endogenul începe cu invaziunea unui co inelar în globului roşu al sîngelui, unde devine amiboid, apoi se divi indirect şi în urmă se reuneşte sub forma unei rozete. Segmente (microzoiții) devin libere şi intră din nou în globulele roşii. Feb începe cînd parazitul intră în diviziune şi forma febrei depinde "varietatea parazitului ; parazitul al cărui ciclu de dezvoltare durea o zi produce febra terță, cel cu un ciclu de două zile produ febra cuartă.

După ce acest ciclu de dezvoltare s-a repetat de mai multe ori, începe formarea unor eorpusculi mai mari, din care unii masculi au nişte prelungiri (mierogameţii), pe cînd femelele mai groase (macro-gameţii) nu posedă prelungiri. Aceste forme, cînd sînt luate de ţînţari, se dezvoltă acolo mai departe ; cu ajutorul prelungirilor, masculii fecundează femele, şi peste cîteva zile se dezvoltă sporozoiţii cu care ţintarul infectează pe om prin înțepătura sa.

în urma descoperirii infecţiunii malariei prin ţînţari, s-a studiat viaţa acestor insecte şi s-a stabilit că din ouăle anofelilor depuse în băltoace sau în mici adunături de apă în jurul caselor, primăvara ies larvele, din care se dezvoltă ţînţarii în diferite anotimpuri ; după obser-vaţiunile lui Graissi şi la noi în ţară ale d-lui Panea, la Siviţa, ţînţarii ies din larve deja la sfîrşitul lui mai, pe cînd în Moldova (Strunga), anofelii încep să zboare la începutul lui iulie, întocmai ca în Italia?

S-a recomandat ca băltoacele şi apele în care trăiesc larvele să fie acoperite primăvara cu un strat subţire de petrol, pentru a omorî aceste larve ; dar, considerînd greutatea executării — căci după orice ploaie se produc băltoace, noi surse de supravieţuire continuă — apoi fraudele cu petrol şi neglijenţa aplicării care vor compromite rezul-tatul dorit, majoritatea igieniştilor au renunţat la acest mod de combatere.

Apoi s-a recomandat, mai cu seamă în Italia, apărarea muncito-rilor prin măşti şi mănuşi, însă curînd s-a renunţat şi la această măsură, imposibilă de aplicat. Nici ungerea părţilor descoperite cu substanţe grase sau dezinfectante nu are nici un efect, neîmpiedecînd ţînţarii de a înţepa.

Deşi sistemul de a pune site de fier înaintea uşilor şi ferestrelor, pentru a împiedica intrarea anofelilor în locuinţe, ce s-a executat cu multe cheltuieli în jurul cantonierilor de la calea ferată italiană, a produs o diminuare evidentă a cazurilor de malarie, totuşi acest sistem de apărare este greu de executat, considerînd că la noi, în timpul căl-durilor mari, nu s-ar putea obţine ca oamenii să nu doarmă cu ferestrele deschise sau chiar afară din casă. Mai trebuie ştiut că anofelii, deşi înţeapă mai mult noaptea, totuşi înţeapă şi seara, înainte de omul îşi închide casa, şi chiar ziua la umbra deasă a arborilor, astfel încît nici această măsură nu a dat rezultate sigure şi nici nu se poate aplica pe o scară mai mare. Cu toate acestea, va fi bine de a alunga ţînţarii seara din apropierea locuinţelor şi din camerele de dormit, prin aprin-derea prafului de tufănică, amestecat cu nitrat de potasiu. Nici secarea

bălţilor chiar, dacă s-ar putea obţine, nu ar stîrpi malaria, căci nu a bălţile mari şi într-o depărtare oarecare de la locuinţe, dar mai seamă băltoacele mici, sau apa din şanţurile satului, sau micile adun turi de apă din jurul caselor şi puţurilor sînt locurile de predilecţ ale anofelilor.

Aceste insecte nu zboară nici departe, nici înalt, astfel încît, da cel puţin în interiorul satelor s-ar putea desfiinţa aceste adunături apă, dacă s-ar putea da drumul apelor din mijlocul satului, s-ar fa un pas mare pentru asanarea localităţii, precum şi pentru combater malariei.

însă sîntem încă departe de a putea executa în toate localităţi această operă importantă de asanare, încă cu mult mai puţin pute pentru moment, să secăm toate apele stătătoare sau să executa regimul drenărilor şi canalizărilor.

Ar trebui să insistăm, deocamdată, a depărta cît de curînd ape stătătoare, cel puţin din mijlocul satului.

însă nici această măsură nu va face să înceteze malaria, că totdeauna vor rămîne în multe localităţi adunături de apă, propr pentru a servi culturii ţînţarilor.

Există însă un mijloc sigur şi care trebuie întrebuinţat fără întî ziere pentru a scăpa de boală;: este metoda de chininizare a lui Koc

De mult se dă chinină împotriva malariei, însă se dă astfel înc mai mult protejează boala decît o combate. Neapărat, un număr impaludaţi se vindecă dacă iau multă chinină, însă împotriva malari ca boală populară, ca endemie, chinina nu a dat nici un rezult favorabil.

Aceasta se va pricepe, dacă considerăm că în regiunile tropic malaria este adeseori o boală a copiilor şi se propagă prin copii, ca de multe ori fără a avea friguri şi fără a părea bolnavi, au tocmai par riţi sexuali în sînge.

Toţi copii trecînd prin boală, cei care nu se prăpădesc răm imunizaţi, astfel încît chiar dacă ţintarul înţeapă pe cei adulţi, ace nu se mai îmbolnăvesc, numai copiii mici, care n-au trecut prin boal se mai infectează prin înţepătură şi fac malaria în copilărie.

Dacă într-o atare localitate dăm chinină în modul cum s-a d pînă acuma, efectul va fi că se va întrerupe procesul de imuniza al copiilor, astfel încît în urma chininizării, şi cei adulţi vor deve sensibili pentru malarie.

Chinina întrerupând deci imunizarea, trebuie dată astfel, şi pe o scară aşa de mare, încît populaţiunea întreagă să fie deodată prevenită şi vindecată de malarie.

Trebuie să nu uităm că ţintarul malariei numai atunci va propaga boala, dacă mai înainte a muşcat pe un om cu malarie ; dacă într-un moment dat ţînţarii nu mai găsesc oameni cu parazitul sexual în sînge, ei nu mai pot propaga malaria şi endemia se stinge.

Cum trebuie deci procedat pentru a face ca oamenii să nu mai conţină parazitul malariei ?

1. Trebuie cîţiva ani de-a rîndul, primăvara, în toate regiunile malarice din ţară, să se descopere oamenii malariei, anume şi aceia care par a fi sănătoşi. Acest lucru nu se poate face în mod raţional decît examinînd sîngele oamenilor din regiunile, malarice, mai cu seamă al celor care au suferit de friguri şi al copiilor cu splina mare etc.

2. Aş împărţi ţara în trei părţi după regiunile : 1) avînd puţină malarie, 2) mai multă şi 3) foarte multă malarie. Numai regiunile cu foarte puţină malarie şi fiind destul de izolate de cele malarice vor fi scutite de aceste măsuri generale. în regiunile foarte malarice, cu cel puţin 20% malariei, trebuie stabilit un regim mai sever.

3. în localităţile cu puţină malarie, putem să ne limităm a desfiinţa, întrucît va fi cu putinţă, apele stătătoare din interiorul satului şi să tratăm pe cei malariei în mod raţional, adică ţinînd seama de faptul ca chinina omoară parazitul malariei, dacă se dă 5 ore înaintea accesului şi într-o cantitate mai mare, repetîndu-se doza de 1 g pentru adult, zilnic, timp de 6—8 zile ; fiecare malarie sau [cel] la care s-ar descoperi parazitul va fi astfel tratat şi, ca precauţiune, va mai lua la 9—10 zile cîte 1 g de chinină timp de două luni.

4. Va trebui să se caute primăvara în diferite regiuni malarice şi în fiecare localitate în parte, locurile unde se găsesc larvele anofelilor şi epoca cînd încep să zboare. în acelaşi timp, se vor căuta şi stîrpi anofelii adulţi, care au trecut iarna în interiorul locuinţelor şi care sînt în stare să transmită orieînd boala.

în aceste regiuni, nu numai cei cu friguri, dar şi cei care au suferit anul trecut de friguri, precum şi copiii cu splină malarică vor căpăta în iunie şi iulie, într-un interval de 9—10 zile, cîte 1 g de chinină (copiii mai puţin).

5. în localităţile cu multă malarie, locuitorii se vor împărţi în 4 grupe : 1) acei care nu au suferit de friguri, 2) care au suferit anul trecut, neavînd însă parazit în sînge, 3) care au parazitul în sînge,

însă nu suferă de friguri, 4) care suferă de friguri, fiind infectaţi ţînţari care au trecut iarna.

6. în toate localităţile cu multă malarie va trebui organizat serviciu special. Consiliul sanitar superior a organizat anul trecut, sp încercare, atare servicii sub conducerea a cîte unui membru al inst tutului nostru sau al Laboratorului de medicină experimentală, anun d-nii dr. Irimescu, Panea şi Goreseu, care lucrau după instrucţiuni noastre.

S-au ales localităţile Chirnogi, Frăsinet din Ilfov, Strunga d Roman, Siviţa, Tătarca şi Folteşti din Covurlui şi Belitori d Teleorman, unde d-nii medici de mai sus s-au transportat primăvar înaintea timpului cînd încep să apară ţînţarii.

în aceste localităţi, o mare parte a locuitorilor a suferit anul trec de friguri. La Strunga, dintre 241 de locuitori, mai mult de 50%, adi 122 au fost malariei. Dl. Panea a găsit acolo 22 de recidivişti, adi care aveau friguri primăvara înaintea apariţiunii anofelilor, unii fii înţepaţi de anofelii care au trecut iarna în casele locuitorilor. Dl. Pan a găsit atare anofeli conţinînd paraziţi. înainte de toate, s-a examin cîte o picătură de sînge a fiecărui locuitor şi s-a găsit un singur f de parazit la toţi, adică plasmodiul *vivax* sau parazitul febrei terţe acest fapt ne arată că şi aici, dacă populaţiunea ar fi fost izolată, s- fi produs imunitatea adulţilor, căci această imunitate nu se produ decît împotriva unei singure varietăţi de malarie, omul rămînînd se sibil pentru alte forme ale parazitului.

S-a mai constatat, de la început, că existau cantităţi mari de lar de anofeli, ceea ce proba că şi în anul curent era pericolul unei ma epidemii.

Imediat după examenul sîngelui s-au împărţit oamenii în do grupe : cei cu parazit în sînge şi cei fără parazit.

Cei dintîi, 26, au fost trataţi cu chinină în modul arătat mai su pe cînd cei fără paraziţi au fost supuşi la un tratament profilactic t cu chinină, şi anume 214 persoane sănătoase au căpătat timp 3 luni, la fi,ecare 9—10 zile, cîte 1 g de chinină, 14 au căpătat num din cînd în cînd chinină în mod neregulat, iar 32 de persoane săn toase nu au căpătat de fel chinină.

Rezultatul acestei încercări a fost cît se poate de doveditor.

După ce pe la 15 iulie ţînţarii au început să zboare, tot s-au m găsit oameni cu paraziţi în sînge, şi anume oameni veniţi din afa şi cărora nu s-a putut încă omorî parazitul.

într-adevăr, atare străini constituie un mare pericol în combatarea malariei şi numai o chininizare sistematică poate să pună populaţiunea la adăpost. S-a dovedit anume că anofelii, deşi s-au încărcat cu parazitul malariei provenind de la străini, deşi au înţepat pe toţi locuitorii, aceşti locuitori erau deja garantaţi prin chindnizarea preventivă sistematică împotriva infecţiunii, căci nici unul din cei 214 chininizaţi în mod sistematic, nu a mai căpătat boala, pe cînd din cele 32 de persoane, care nu au fost prevenite prin chininizare, 15 s-au îmbolnăvit.

Şi dintre cei 14, care nu au fost chininizaţi în mod sistematic şi care au luat numai din cînd în cînd puţină chinină, 5 au mai căpătat boala.

Acelaşi rezultat a obţinut dl. dr. Irimescu în Frăsinet, Ilfov, unde vreo 30% dintre locuitori suferă în fiecare an de friguri.

Printre 470 de oameni sănătoşi, supuşi la cura preventivă, nu s-a mai îmbolnăvit nici unul, pe cînd printre 70 de oameni care au servit de control, adică nu au căpătat chinină, 29% s-au îmbolnăvit de friguri.

Tot atît de sigure sînt rezultatele obţinute de dl. Gorescu în Teleorman. Aici, mai mult de 20% au suferit în fiecare an de friguri. S-au supus 1800 de oameni curei preventive şi nu s-a mai ivit la nici unul boala. 800 de oameni sănătoşi au servit de control, adică nu au primit cura preventivă şi printre aceştia, 20% s-au îmbolnăvit de friguri.

De aici reiese că prin chininizare preventivă se poate stîrpi malaria în mod cert, chiar într-o localitate unde mai înainte, în fiecare an, jumătatea populaţiei suferea de friguri.

Considerînd că frigurile palustre, prin frecvenţa lor extraordinară în ţară (fiind mai multe sute de mii de malariei în ţară), prin consecinţele lor — producînd o slăbire generală a organismului şi de multe ori boale cronice, chiar mortale — contribuie în prima linie la scăderea potenţialului biologic al populaţiei, un atare rezultat strălucit şi care nu s-a putut obţine pînă acuma prin nici o altă metodă, trebuie îmbrăţişat şi executat de urgenţă, pe o scară mare cu cea mai mare rigurozitate.

CORPUSCULII LUI NEGRI ŞI PARAZITUL TURBĂRII

De ia lucrările fundamentale ale lui Pasteur asupra turbări însuşi Pasteur şi un mare număr de autori au căutat parazitu acestei boale, descriind ca microbi ai turbării nişte granulaţiur rotunde, de un diametru variabil. Unii autori au descris chiar culturil acestor microbi. Eu însumi am găsit diferiţi microbi, pe care i-am cul tivat adeseori din centrii nervoşi ai animalelor turbate şi sacrificate

în lucrarea mea asupra turbării (Virchow's Archiv, 1887), insistîn asupra frecvenţei unor culturi de microbi rotunzi, metacromatici ş care chiar în a 2-a şi a 3-a generaţiune determină uneori turbarea am emis opiniunea că aceşti microbi nu sînt agenţii turbării, ci că e favorizează dezvoltarea adevăraţilor paraziţi ai turbării, care se dez voltă în anume condiţiuni pe lîngă aceşti microbi, dar care *nu sîn vizibili* cu mijloacele noastre actuale.

în zadar am căutat microbi în părţile centrilor nervoşi, care sîn cei mai alteraţi şi care reprezintă centrele de unde pornesc simptomel rabice. Se găsesc acolo atît leziuni destul de caracteristice, mai ale noduli embrionari în jurul celulelor nervoase grav alterate, cît ş diferiţi corpusculi hialini, înconjuraţi de zone clare (Analele Ins Pasteur, 1891) corespunzînd în parte, corpusculilor descrişi mai tîrzi de Negri. în fine, am descris şi desenat, în atlasul nostru de histo logie patologică a sistemului nervos, nişte granulaţiuni de o fineţ extremă, aşezate în protoplasma celulelor nervoase şi care se colo rează cu metodele intensive cu ajutorul mordanţilor, fără însă a m pronunţa asupra semnificaţiunii lor.

în 1904, experienţele lui Schuder şi Remlinger, arătîn că virusul rabic poate trece prin unele filtre impermeabile pentru ce mai mare parte a microbilor, explică pentru ce microbii turbării n

au fost văzuţi pînă acum. într-adevăr, ei aparţin microbilor zişi „invizibili".

Eu însă am repetat aceste experienţe şi am găsit că microbul turbării poate trece prin unele filtre (Berkefeld 5) pe care le străbat unii microbi mici, avînd un diametru de aproape 0,1 **LI**. Prin filtrele prin care aceşti microbi nu mai trec, virusul rabic este de asemenea oprit, astfel că se poate conchide că virusul rabic este constituit din elemente de un diametru de aproape 0,1 \x. într-adevăr, mi s-a întîmplat a face să treacă încă unii bacili, extrem de fini, bine vizibili cu sisteme *forte,* printr-o bugie Berkefeld, prin care virusul rabic nu mai trecea.

într-o publicaţiune făcută la Academia Romînă (octombrie 1904) am comunicat acest rezultat, conchizînd că microbul turbării, deşi foarte mic, trebuie să fie încă vizibil şi că este probabil că tocmai pulberea fină, care se află în celulele degenerate, colorată foarte intens cu ajutorul mordanţilor, reprezintă, cel puţin în parte, parazitul turbării.

Acum în urmă, examinînd un mare număr de microbi şi de secţiuni din centrii nervoşi prin metoda Ramon y Cajal, am putut observa că prin această metodă, ca şi prin aceea a lui Van Ermengem pentru colorarea cililor, microbii apar mult mai mari ca prin alte metode. într-adevăr, tratînd cu mare băgare de seamă — pentru a evita formarea precipitatelor — secţiuni din măduva rabică prin metoda Ramon y Cajal, combinată cu coloraţiune intensă cu Romanowsky sau Giemsa, se constată totdeauna un mare număr de granulaţiuni foarte fine, negre, analoge cu cele ce am obţinut, dar într-un mod nesigur, prin Giemsa sau Ziehl *forte,* după prepararea prealabilă a unor secţiuni foarte fine, printr-un mordant.

înainte de a mă pronunţa asupra valorii acestei constatări, va fi foarte util a arunca o privire asupra corpusculilor lui Negri, din punctul de vedere al semnificaţiunii lor.

După cercetările mele, aceşti corpusculi sînt de mărimea unui nucleu de leucocit, uneori mult mai mici, de o formă ovoidă, metacromatici, eozinofili, hialini, înconjuraţi de o zonă clară produsă prin retracţiunea protoplasmei învecinate, conţinînd în interiorul lor un fel de vacuolă şi una sau mai multe granulaţiuni foarte fine.

Studiile mele făcute în parte în colaboraţiune cu dl. prof. Marinescu asupra acestor corpusculi, m-au condus la rezultatele următoare :

Aceşti corpusculi se află într-adevăr mai ales în celulele mari ale coarnelor lui Ammon şi ale cerebelului. Noi am găsit însă rar corpusculi analogi, de asemenea în măduvă şi bulb.

într-o mare serie de piese, provenind din cele mai diferite leziuni experimentale şi patologice nerabice, noi n-am regăsit aceşti corpusculi ; numai într-un caz de intoxicaţie a unui cîine prin arsenic s-a putea constata că unele celule ale ganglionilor spinali conţineau corpusculi analogi cu corpusculii centrali pigmentaţi.

în turbare, se găsesc de asemenea, uneori în marile celule ale coarnelor anterioare ale măduvei, corpusculii hialini menţionaţi mai sus, sau nişte mase rotunde mai mari decît corpusculii lui Negri, rău limitaţi, puţin cam metacromatici şi care reprezintă o degenerescentă limitată a citoplasmei.

Se mai găsesc de asemenea nişte corpusculi analogi dar mici, în cornul lui Ammon al pisicii neatinsă de turbare, care însă nu au corpusculi centrali.

în turbarea cîinelui corpusculii lui Negri lipsesc uneori, ei lipsesc întotdeauna în cazuri de turbare de pasaj *).

în ceea ce priveşte constatările mele recente asupra corpusculilor lui Negri, voi insista prin urmare :

1. Asupra prezenţei lor aproape exclusive şi aproape constante în turbarea de stradă la cîini.

2. Asupra faptului că marii corpusculi au sediul de obicei în unele părţi de elecţiune ale celulei şi mai ales la periferia ei, imediat dedesubtul nucleului, şi în trunchiul celulelor mari.

3. De obicei celula şi mai ales nucleul celulei care conţin corpusculii mari sînt aproape intacte, pe cînd celulele care conţin un mare număr de corpusculi mici arată adeseori leziuni.

Corpusculii mici se află mai ales într-un strat inferior, de celule mai mult piriforme decît triunghiulare, cu prelungirea mai scurtă şi cu neurofibrile mai subţiri.

4. Corpusculii mari, posedă o structură destul de complicată. Forma lor este de obicei eliptică, ei sînt bine limitaţi, citoplasma retractată în jurul corpusculului formează prin urmare o mică vacuolă ale cărei margini sînt formate de citoplasmă densificată. Corpusculii posedă două capsule : o capsulă exterioară formînd cea mai mare parte a corpusculului, care este omogenă şi metacromatică ; ea se colorează în galben sau roz prin metoda Ramon y Cajal-Giemsa ; ea trec

*) în urma pasajiilor experimentale (N. R.).

în altă capsulă mai închisă, puţin cam granuloasă şi care delimitează o parte clară rotundă sau ovoidă de un diametru variat.

Această parte clară conţine de obicei în centru un mic corpuscul rotund sau turtit şi bazofil, de un diametru de aproape 0,5—1 **LI**. Corpusculul se colorează cu culori bazice, dar mai palid ca nucleolul celulei. In acest corpuscul, se găsesc de obicei în centru încă şi alte granulaţiuni colorate în galben sau în brun prin metoda Cajal combinată cu coloraţiune intensă cu Romanowsky-Giemsa.

In alţi corpusculi există mai multe părţi clare sau vacuole conţinînd corpuri centrale dispuse în rozetă sau în roată. In aceste corpuri, granulaţiunile bazofile sînt mai puţin evidente. Uneori granuiaţiunea centrală se prezintă ca un grăunte negru. Corpul palid din interiorul corpusculului este uneori excentric şi conţine două granulaţiuni bazofile polare sau o figură pătrată sau triunghiulară cu colţurile noduroase. La corpusculii aşezaţi la periferia celulei se observă adesea prelungiri protoplasmatice, astfel că totul se aseamănă cu o celulă fuziformă, al cărei nucleu e reprezentat de corpuscul.

5. Căutînd a zări originea corpusculilor, am reuşit a observa mai întîi o degenerescentă hialină metacromatică acidofilă şi segmentară a celulelor mari. Înăuntrul acestei părţi hialine, care se continuă fără limită precisă în citoplasmă celulei, se găsesc unul sau mai multe corpuri palide centrale, conţinînd granulaţiuni sau figuri analoge cu cele pe care le-am găsit în corpusculii lui Negri.

Intr-o perioadă mai înaintată, partea hialină se detaşează de citoplasmă, ea devine eliptică, formînd un fel de sechestru în mijlocul citoplasmei. într-adevăr, se pare că celula se desface printr-un proces de sechestraţiune de masa hialină, care nu este decît un produs al unei părţi a celulei. Această necroză este probabil produsă de micii corpusculi care se observă înăuntrul acestei mase hialine.

Prin urmare, s-ar putea interpreta corpusculii lui Negri ca nişte produse ale unei apărări celulare, ale unei sechestfaţiuni a corpusculilor specifici, care au făcut invaziunea în aceste celule. Aceşti corpusculi produc o iritaţiune şi o degenerescentă limitată a celulei, dar celula reacţionează contra acestei invaziuni, producînd o capsulă în jurul acestor corpusculi, a cărei material este furnizat de însăşi protoplasma modificată.

In acelaşi timp, corpusculii de asemenea se înconjoară de o capsulă proprie şi totul fiind aşezat într-o pierdere de substanţă a protoplasmei, formează un mare corpuscul al lui Negri.

Cu toate afirmaţiunile contrarii, eu nu pot admite că leziunile rabice pleacă numai de la cornurile lui Ammon sau de la cerebel, sau că aceşti corpusculi ai lui Negri reprezintă singuri microbii turbării, fiindcă leziunile rabice cele mai pronunţate se află în bulb şi în măduvă, regiuni care corespund simptomelor turbării.

Microbul turbării trebuie să fie fără îndoială răspîndit în toate centrele nervoase şi mai ales în substanţa cenuşie a bulbului şi a măduvei, care sînt foarte virulente şi din care o părticică abia vizibilă cu ochiul poate determina turbarea. Este chiar probabil că aceşti corpusculi ai lui Negri nu reprezintă sau nu conţin microbul activ al turbării, fiindcă celulele care le conţin sînt perfect sănătoase sau puţin modificate şi cornul lui Ammon prezintă o leziune mult mai puţin acuzată decît bulbul şi măduva.

Interpretarea mea a corpusculilor lui Negri, bazată pe fapte ş considerațiuni avansate, este prin urmare următoarea:

Corpusculii lui Negri sînt foarte probabil expresiunea unei încapsulaţiuni şi sechestraţiuni a microbului turbării de către celulele foart rezistente la acţiunea acestor microbi. Prin urmare, presupun contrariul a ceea ce afirmă autorii. După cercetările mele, nu de la cerebe şi cornul lui Ammon se degajează simptomele turbării, ci din contră aceste regiuni şi unele din celulele lor sînt cele mai rezistente împotriva virusului, astfel că ele produc o mare capsulă în jurul microbului, încît totul împreună devine vizibil. Tot acest proces a fos descris de M e c i n i k o v în tuberculoză, unde în celulele animalelo rezistente, bacilul este încapsulat într-o capsulă imensă.

6. Dar rezistenţa celulelor nu este absolută. Mi se pare că î cornul lui Ammon chiar există celule mai accesibile virusului rabi în aceste celule prin urmare, ar intra un număr mai mare de paraziţi celula produce aici o capsulă mult mai mică, astfel încît în acest celule se găsesc corpusculi mici abia depăşind adesea mărimea granulaţiunilor citoplasmei, deosebindu-se însă de ele prin metacromazia lo

Aceşti corpusculi, de un diametru mai mic de 1 jx şi care sînt ma mult rotunzi, puţin coloraţi, conţin de obicei un mic corp clar. Dar n se observă totdeauna înăuntrul lor un grăunte bazofil. In acelaşi tim citoplasmă celulei, deşi formează o mică zonă clară în jurul corpusculului, nu produce o sechestraţiune manifestă a corpusculului, şi nucle celulei chiar arată oarecare semne de degenerare. însă, de obicei n se poate vorbi de o adevărată degenerescentă a acestor celule. Ni vasele, nici împrejurimile lor nu arată leziuni inflamatorii caract ristice turbării.

Este prin urmare probabil că unele celule ale acestei regiuni sînt cotropite într-un mod mai eficace de parazitul turbării, dar fără ca parazitul sau toxina lui să poată produce, în afară de o acţiune locală, această degenerescentă profundă a celulei nervoase care se găseşte în măduvă, şi care începe chiar înainte de apariţia simptomelor turbării (Academie des sciences, 1898, *Lâsions precoces de la rage).*

7. Nu este îndoială că acţiunea microbului asupra celulei nervoase este producerea degenerării ei, provocînd apoi acumularea caracteristică a micilor celule.

Toxina rabieă se dezvoltă prin urmare după invazia microbului în celula nervoasă, prin nutriţiunea şi înmulţirea microbului. Microbul cotropeşte un mare număr de celule nervoase care îi opun o rezistenţă variată. Celulele cele mai sensibile sînt fără îndoială celulele radiculare ale măduvei şi bulbului rezistenţa lor este aproape nulă şi trebuie să he aşteptăm la o multiplicare remarcabilă a microbului şi a toxinei sale, mai ales în aceste regiuni şi în jurul acestor celule. Faptul că virusul fix nu produce nici corpusculii lui Negri, nici nodulii rabici, se explică uşor prin caracterul toxinei modificate, care nu mai conţine substanţă chimiotactică pozitivă, şi care nu produce această iritaţie particulară asupra celulelor cornului lui Ammon, care duce la degenerarea hialină şi încapsularea parazitului.

8. Prin urmare, trebuie presupus că corpusculii lui Negri nu reprezintă forma activă a parazitului turbării şi nu trebuie deci căutată această formă în celulele nervoase ale bulbului şi măduvei.

Aici microbul trebuie să existe în mari cantităţi, dar noi ştim din experienţele lui S c h u d e r şi ale lui R e m l i n g e r că acest microb trece prin unele filtre care opresc cea mai mare parte a microbilor.

Microbul este deci foarte mic ; atît de mic, încît nici chiar corpurile centrale ale corpusculilor lui Negri nu ar putea fi privite ca microbi intacţi ai turbării ; fiind încapsulaţi, ei sînt probabil modificaţi, umflaţi.

9. După cercetările mele menţionate mai sus, s-ar părea că microbul turbării nu este invizibil, avînd un diametru de aproape 0,1 **LI**. într-adevăr, prin unele metode de coloraţiune, tratînd piesele prin mordanţi şi pe urmă cu coloranţi bazici într-un mod foarte intensiv, eu am observat uneori grăunţe colorate de o fineţe extremă, ca un praf colorat umplînd celulele rădăcinilor, dar menajînd în acelaşi timp nucleul. Eu am figurat aceste grăunţe rotunde ca puncte duble sau mici lanţuri în atlasul nostru de histologie patologică a sistemului nervos (1898). într-o comunicare făcută la Academia Romînă la 8 oc-

tombrie 1903 mă pronunţ în modul următor : ,,Faptele ce reies din î
cercările noastre de filtrare a virusului rabic corespund cu cele găsi
prin examenul microscopic". într-adevăr, se găsesc în jurul şi înăuntr
celulelor nervoase modificate ale regiunilor alterate, grăunţe sau mi
bastonaşe de 0,1—0,2 **LI** în diametru, care se colorează rău şi dific
într-un mod puţin metacromatic şi numai după anume metode de fix
ţiune. Aceste grăunţe formează un fel de praf fin.

Examinînd preparaţiuni din bulbul şi măduva animalelor sucor
bate de turbare, după coloraţiune intensă cu Romanowsky-Giemsa,
observă cu o mărime *forte* (de exemplu Hartglas-apochromat Reiche
2 mm şi ocular apochrom.), în citoplasmă celulelor degenerate, acelea
grăunţe rotunde colorate în albastru sau verde palid. Ele se prezin
adesea ca puncte duble sau mici lanţuri şi sînt înconjurate de o zo
palidă.

Tratînd piesele cu argint după Ramon y Cajal sau Levaditi şi
o soluţie intensă de Giemsa, se obţin preparaţiuni foarte demonstrati
ale acestor grăunţe. Ele sînt în parte impregnate de argint, formînd
pulbere neagră de mare fineţe. însă cum impregnarea nu este totdeau
de aceeaşi intensitate, pe unele preparaţiuni grăunţele sînt ceva m
mari sau inegale.

Aceste din urmă preparaţiuni sînt mai puţin convingătoare de
acelea în care grăunţele sînt foarte fine şi de un volum aproape eg
fiind înconjurate de o subţire zonă clară.

Adesea se observă pe lîngă grăunţele negre şi altele de acel
diametru, care nu au luat argint şi sînt colorate în albastru palid.

Dacă preparaţiunea este bine reuşită, se vede că grăunţele neg
cu diametrul egal, cu limitele puţin difuze, cu zonă clară, nu exis
decît exclusiv în citoplasmă celulelor degenerate, neocupînd nucle

Astfel, se poate urmări pe preparate provenite de la animale om
rîte la începutul manifestaţiunilor turbării şi de la altele sacrific
mai tîrziu, că aceste granulaţiuni nu există nici în celulele sănătoa
nici în cele ce conţin corpusculii lui Negri; există însă unele cel
nervoase mai mici în cornul lui Ammon, ca de altfel în toată substan
cenuşie a centrilor cît şi în ganglionii spinali, care conţin grăun
Ele sînt mai numeroase în celulele cele mai modificate, adică în ce
lele radiculare ale măduvei şi bulbului, şi în celulele ganglioni
spinali.

La începutul leziunii, se văd puţine grăunţe între neurofibril
îngroşate.

Fibrilele devin atît de îngroşate, pierzînd şi colorabilitatea lor cu argint, că ele ocupă toată celula, înlocuind cu totul citoplasmă. între aceste fibrile devenite cordoane groase, omogene, colorate în galben-verzui şi cu marginile sinuoase, există mici spaţii clare, din care cea mai mare parte conţin in mijlocul lor **un** grăunte negru sau albastru.

La acest stadiu al degenerării se vede prin urmare un număr limitat de grăunţe între neurofibrilele hipertrofiate.

în acelaşi timp nucleul devine angular, omogen, puţin distinct, colorat în brun-verde închis, nucleolul este umflat şi se poate distinge cu greu numai prin culoarea sa albăstruie.

Mai tîrziu, neurofibrilele hipertrofiate şi devenite palide dispar în acelaşi timp cu nucleul, şi celula se prezintă ca o masă amorfă, spongioasă, gălbuie, fiind cu totul cotropită de un praf fin, negru, fiecare grăunte sau dublu grăunte, prezentînd o fină zonă palidă împrejur.

Prelungirile celulare participă de obicei la îngroşarea şi dispariţia neurofibrilelor.

Granulaţiunile negre diferă de basionaşele brune, descrise de Cajal în turbare, acestea din urmă fiind probabil refsturi de **neoiro**-fibrile.

Trebuie bine deosebite aceste granulaţiuni, de precipitatele de argint cu care ele au fost fără îndoială confundate. Se întîmplă într-adevăr, adeseori, ca o preparaţiune să fie acoperită de precipitate negre formate de grăunţe mai mult sau mai puţin fine. Dar în aceste cazuri, **nu** se găsesc niciodată aceste precipitate limitate numai la nivelul celulelor degenerate ale unor anume regiuni evitînd nucleul, niciodată grăunţele de precipitate **nu** sînt înconjurate de zone clare, niciodată ele nu sînt de **un** calibru atît de egal, ca în preparaţiunile reuşite ale măduvei rabice şi niciodată nu se găsesc, pe lîngă precipitate, granulaţiuni albastre.

Fiind **o** particularitate mai ales a unor anume microbi de a reduce argintul şi de a se impregna într-un mod foarte omogen în negru, prezentîndu-se totodată mai mari şi mai precişi decît prin orice altă metodă, este de prevăzut că, dacă microbul turbării se impregnează cu argint, el se **va** prezenta de asemenea mai mare şi mai precis ca prin alte metode.

Mi se pare prin urmare, că aceste granulaţiuni negre pe care **nu** le-am găsit în nici o altă leziune experimentală sau patologică **a** centrilor sau a ganglionilor spinali, **ar** aparţine turbării; ele corespund ca mărime şi ca distribuţiune noţiunii ce sîntem în drept de a ne forma asupra microbului turbării.

Voi termina prin următoarele concluziuni :

Faptele expuse îmi par suficiente pentru a putea presupune c multă probabilitate că unele granulaţiuni foarte fine, rotunde, negr sau albastre (după coloraţiunea cu Ramon y Cajal-Giemsa) care se găses în turbare, exclusiv în protoplasma celulelor nervoase degenerate a părţilor celor mai atinse ale sistemului nervos, reprezintă agentul tu bării în plină activitate, pe cînd corpusculii lui Negri, găsindu-se celulele de loc sau puţin modificate, nefiind în raport intim cu sim tomele turbării, nu sînt paraziţii activi ai turbării. Ele sînt probab forme încapsulate, conţinînd poate forme de involuţie sau de transfo maţiune ale parazitului.

Sînt, prin urmare, dispus a interpreta corpusculii lui Negri rezultatul unei reacţiuni locale a celulei, provocată de invaziunea p razitului şi urmată de încapsularea şi sechestrarea lui din part celulei.

Această reacţiune este fără îndoială expresiunea unei mai mari zistenţe a celulelor care conţin corpusculii lui Negri ; aceste cel care sînt deci mai mult sau mai puţin refractare faţă de virusul ra reuşesc **a** încapsula şi **a** sechestra parazitul turbării.

CÎTEVA REZULTATE OBȚINUTE PRIN METODA ROMÎNĂ ÎN TRATAMENTUL TURBĂRII

în anur 1896, am comunicat academiei că, de la inaugurarea tratamentului antirabic în România, am modificat neîncetat metoda tratamentului turbării a lui Pasteur; nu mă mulțumisem cu rezultatele obținute la Institutul Pasteur, a cărui metodă se arătase insuficientă față de mușcăturile teribile ale lupului turbat şi cu care, chiar în urma muşcăturilor grave de cîine, avem a constata un număr de insuccese.

Modificările tratamentului nostru au fost întotdeauna întemeiate pe rezultatele experiențelor noastre foarte numeroase şi verificate printr-un material statistic abundent, comparînd rezultatele obținute la om, nu numai cu statisticile noastre anterioare, dar şi cu ale institutelor similare din străinătate.

Temelia metodei romîne erau două descoperiri ale mele, făcute în anul 1386.

1. Faptul că prin trecerea virusului de stradă prin purcelul de India, putem ajunge mult mai repede la producerea virusului fix, şi anume, la un virus fix mai stabil şi mai puternic decît prin trecere la iepure, şi că prin trecerea periodică prin cobai, putem întotdeauna fortifica şi purifica virusul de pasaj sau fix.

2. Că prin încălzirea virusului fix la diferite grade, putem obține o serie mai regulată de atenuare gradată, decît prin uscare după procedeul lui Pasteur; la aceste două constatări s-au adăugat apoi constatările făcute în țară :

3. Că încălzindu-se virusul fix pînă la limita virulenței sale, putem obține substanțe vaccinante active. Chiar omorînd prin căldură virusul, emulsiunea încălzită păstrează încă o acțiune importantă vaccinantă, însă această substanță, injectată în cantități mari la animale, are şi o

acțiune particulară toxică, producînd, ori paralizii, ori stări de mara
Am denumit această substanță, toxină rabică.

4. Descoperind în anul 1888 principiul seroterapiei, am demonst
în acelaşi timp eficacitatea acestui tratament tocmai în turbare, v
decînd prin injecțiuni de ser de la cîini imunizați, alți cîini infec
cu turbare prin introducerea virusului în creier ; imediat am apli
serul antirabic în tratamentul oamenilor muşcați în mod teribil de l
turbați, la care tratamentul lui Pasteur, atît la Paris, cît şi la n
a rămas fără efect.

Nu mai intru aici în literatura şi în diferitele încercări, care în f
ne-au permis a stabili principiul general al metodei romîne, pe c
I-am expus deja înaintea academiei în comunicarea mea de la 6
cembrie 1896 ; mă cred însă dator a ține în curent onor. Acaden
cu continuarea lucrărilor noastre de atunci şi pînă acum.

Metoda romînă chiar de la început şi-a făcut proba, căci nu
de Ta inaugurarea ei, am putut să ne luptăm cu succes împotriva m
căturilor teribile de lup turbat. însă cu toate acestea, metoda nu
perfectă şi lucrăm astăzi neîncetat la perfecționarea ei. întîiul lu
pentru aceasta, ar fi trebuit să fie ridicarea valorii imunizante a ser
antirabic, însă cu toate că am ajuns de mai multe ori a produce un
foarte eficace, alteori, lucrînd în acelaşi mod, din cauze încă ne
noscute, serul a rămas slab. După cercetările noastre, clinele dă s
cel mai eficace, pe cînd serul oilor şi al măgarilor de obicei răn
mai slab, cu toate că am introdus în organismul acestor animale
mod sistematic cantități enorme de substanțe rabice.

A trebuit deci să căutăm alte mijloace pentru asigurarea efect
tratamentului.

Am experimentat pentru acest scop pe multe animale, dar mai
seamă pe oamenii muşcați de lup turbat şi care fără tratament a
turbat în mod aproape fatal. Mai cu seamă un număr de 300 de
soane muşcate în mod teribil de lupi turbați — turbarea lupului f
constatată întotdeauna prin experimente la animale — ne-a dat oc
să studiem şi să perfecționăm metoda noastră.

Din statisticile noastre, cum şi din statisticile altor institute
tratează oameni muşcați de lup turbat, dar mai cu seamă din statist
mai vechi, reiese că muşcătura lupilor turbați este mult mai per
loasă decît a cîinilor turbați. Pe cînd datele asupra producerii turb
în urma muşcăturilor de cîine sînt foarte diferite, este cu totul sta
că din cei muşcați de lupi turbați, 60—90"% mor de turbare. Eu îns
am putut să adun din trecut 46 de cazuri de muşcături cu 42 de m

pe cînd în timpul de cînd funcţionează institutul nostru antirabic s-au sustras tratamentului 14 muşcaţi de lup, dintre care, după cît cunoaştem, 9, adică 64,6%, şi poate şi mai mulţi, au murit de turbare.

Noi avem de asemenea multă experienţă asupra animalelor muşcate de lup, şi am putut observa bine că printre 115 de atare animale domestice nici unul nu a scăpat (boi, porci, cîini, oi), ci toate au murit de turbare.

Cu toate acestea, cercetările noastre asupra virusului de lup ne arată că el se comportă întocmai ca şi cel de cîine. Cercetările noastre arată pentru virusul de lup cel mult o incubaţie ceva mai lungă la iepuri şi la cîine, decît pentru virusul de cîine.

Pe de altă parte, nu am reuşit să întărim virusul de lup prin trecerea prin corpul iepurelui sau cobaiului, pe cînd aceasta se obţine deja după cîteva generaţii pentru virusul de cîine. Chiar şi leziunile din creierul lupului turbat sînt asemănătoare cu ale cîinelui. In mai multe cazuri am găsit însă cantităţi mai mari de pigment în jurul vaselor şi în exsudatul inflamator, fără ca să dau o mai mare importanţă acestei constatări.

Noi am putut stabili că indivizii care au avut adesea plăgi profunde la cap, au murit aproape cu siguranţă de turbare (90%), pe cînd aceia care aveau leziuni profunde ale extremităţilor şi ale trunchiului, dădeau 30—40% de cazuri mortale. Mortalitatea cu totul mare în urma muşcăturilor la cap, corespunde plăgilor profunde cu fracturi ale oaselor craniului şi pătrunderii cîteodată a colţilor lupului nu numai în cavitatea orbitară, dar chiar şi în creier. Mai cu seamă copiii care prezentau astfel de leziuni mureau cu toţii. Am mai putut constata că în general cauterizaţia cît mai timpurie şi mai completă a rănilor nu este lipsită de influenţă; căci am stabilit în cercetările noastre, că o cauterizaţie practicată 10 minute după muşcătură, dacă nu împiedică dezvoltarea boalei, totuşi are drept urmare o prelungire a perioadei de incubaţie, care este de cea mai mare importanţă pentru acţiunea tratamentului antirabic.

In ceea ce priveşte începutul tratamentului, numeroasele noastre cazuri arată că tratamentul, dacă este început pînă în a 6-a sau a 7-a zi după muşcătură, poate să aibă succes complet, deoarece persoanele care au început tratamentul în prima zi după muşcătură, abia dacă arată o mortalitate mai mică decît cel început din a 7-a zi. Cei ce vin după o săptămînă de la muşcare au numai puţine şanse să fie scăpaţi de moarte.

Altă observaţie este aceea că rănile infectate de alte bacter cum şi supuraţia şi gangrena, grăbesc apariţia turbării şi periclitea succesul tratamentului.

In sfîrşit este important de stabilit, că dintre cei netrataţi, 1(mor în săptămînă a treia de la muşcătură, 40% mor între a treia şi cincea săptămînă şi 40% după a cineia săptămînă.

Perioada I-a. Tratamentul prin metoda lui Pasteur: durata tra mentului 30 de zile. Primii muşcaţi au venit în tratament la 26 m 1888. In total au fost 56 de persoane tratate după această metodă. au primit în parte serii slabe, în parte serii intensive de măduvă usca deoarece succesul slab al metodei lui Pasteur ne împinse la o creşte a intensităţii tratamentului. Este drept că şi metoda slabă ducea ade la succes.

Se injecta în medie după metoda urmărită şi cantitatea emulsiu se ridica de la 2 la 3 g.

în total au murit în această perioadă 14 şi anume: 13 în tim tratamentului [(veniţi tardiv)], adică înainte de săptămînă a cincea la muşcătură. Din cei răniţi profund la cap au murit 44,8%, din c lalţi 4%. Pe cînd la cei netrataţi mortalitatea survine la 40% în pr lună a tratamentului, din cei trataţi este numai un singur caz, şi ac nesigur, care a fost adus în primele zile după muşcătură la tratam şi muri a 30-a zi, ceea ce probează că imunizarea se obţine la trataţi după a 30-a zi de la muşcătură; aşa că prin tratament, puţin 28 de persoane din 56 fură scăpate, la care turbarea ar fi apă după prima lună. Numai în cazurile care veniră prea tîrziu în tr ment, apăru turbarea după a 30-a zi, deoarece tratamentul nu aj să producă imunitatea. Boala se manifestă la toate aceste cazuri timpuriu, a 13-a, a 21-a, a 26-a, a 27-a, a 28-a, a 29-a, a 30-a zi c muşcătură.

Această perioadă arată deci că metoda întrebuinţată are d urmare imunizarea celui muşcat cam o lună după muşcătură, deoa după acest timp la cei trataţi, în loc de 40%, abia 1% mor de turb Bineînţeles, acest rezultat nu este obţinut, dacă cel muşcat vin tratament mai tîrziu de 5 zile după muşcătură.

Perioada a II-a. Era deci necesar să trecem cît mai repede la e siunile de măduvă proaspătă, cele mai active, ca astfel să scăpă pe cei mai tîrziu veniţi, cum şi pe cei la care turbarea apare a 30 după muşcătură.

în perioada următoare, cantitatea de emulsiune de 10% fu ridi de la 2 la 3 g pentru fiecare injecţiune.

în afară de aceasta, fu adesea injectată a treia zi *măduvă proaspătă.* Rezultatul fu evident, din 116 persoane astfel tratate muriră numai 16,8%. Dintre 52 care fură muşcaţi *mai grav, numai 36,3°Io muriră* şi dintre ceilalţi 64 de muşcaţi, muri numai o persoană. Mortalitatea rămase aceeaşi la persoane venite în tratament a treia sau a şaptea zi după muşcătură ; abia la persoanele sosite după prima săptămînă se manifestă o mare mortalitate evidentă, *aşa din 10 persoane sosite mai tîrziu în tratament muriră 8, adică 80°!o, ceea ce corespunde cu mortalitatea la persoanele netratate.*

Pe cînd în perioada trecută cele mai multe persoane au murit după 20 de zile, nu se întîîni aici nici un caz unde muşcaţii care au venit de timpuriu în tratament, să se fi îmbolnăvit după 20 de zile.

Aceasta este o dovadă sigură că tratamentul în această perioadă intră în acţiune a 20-a zi după muşcătură şi deci numai intensităţii tratamentului se datoreşte diminuarea mortalităţii. însă nici acest tratament nu fu în stare să scape pe cei veniţi prea tîrziu, care se îmbolnăviră la 30 de zile după muşcătură. Erau deci două feluri de insuccese : 1) la cei ce au venit de timpuriu în tratament, la care însă boala se manifesta înainte de 20 de zile după muşcătură ; 2) la persoane care veniră prea tîrziu în tratament şi care au murit în jumătatea cazurilor după 30 de zile de la muşcătură. Aceste două feluri de insuccese par că sînt imposibil de evitat printr-o imunizare activă oarecare. De aceea am încercat să introduc o *imunizare pasivă* care lucrează mai repede, fără a neglija preţioasa metodă a lui Pasteur. Deja în anul 1888 (Ann. de l'Institut Pasteur) am stabilit că sîngele clinilor imunizaţi puternic contra turbării, inoculat la alte animale, putea de asemenea să dea imunitate acestor animale şi cum în 1890 se prezentă o serie de persoane care erau puternic muşcate de lup, nu am întîrziat să aplic la om această descoperire a mea. Aceşti pacienţi trataţi cu sînge constituie grapa a IlI-a.

Dintre aceştia au rămas sănătoşi cam 70%, pe cînd dintre cei trataţi mai în urmă au rămas cam 80% sănătoşi ; aceştia au primit un tratament foarte intensiv, după cum urmează :

Perioada a IH-a. Cu toate că cercetările noastre ne conduc la o imunizare activă foarte eficace, totuşi nu ne putem mulţumi cu aceasta, deoarece cam 10% din cei muşcaţi nu puteau fi scăpaţi prin această metodă.

Pentru cei muşcaţi în astfel de condiţiuni trebuie să întrebuinţăm o metodă ce lucrează mai repede şi puteam spera să ajung la acest scop prin introducerea tratamentului cu sînge de la animale imunizate.

De asemenea am găsit în anul 1888 că şi substanţa nervoasă n
mală, în cantitate mare, este în stare să previe turbarea, bineînţe
într-un mod mult mai puţin intens decît metoda lui Pasteur (Acade
de Medecine, Paris, 1889). în orice caz eram îndreptăţit să întrebuin
şi această metodă la om.

Deocamdată, 24 de persoane muşcate în anul 1891 de un lup tu
şi care în parte a 3-a zi, altele a 10-a zi au venit la tratament, au
tratate cu sînge de la animale imunizate şi de la oameni imuniz
Muşcaţii au fost împărţiţi în mai multe grupe pentru a controla re
tatul. Deocamdată aceşti pacienţi au primit în 3—4 zile o serie de
duve de la 13 pînă ia 1 zi, a 4-a sau a 5-a zi li se dădu virus fi
14-a zi cei mai grav muşcaţi au primit cîte 10 cc de sînge proaspă
la animalele cele mai puternic imunizate. După aceasta iarăşi o s
de măduvă şi în ziua următoare din nou 20 cc sînge proaspăt. Tot
menea în cele două zile din urmă de tratament. La 7 din cei muş
mai greu, li s-a injectat încă de 3 ori cîte 10 cc *sînge de la oa*
imunizaţi puternic contra turbării. Numai o copilă venită a 10-
după muşcătură, care a 5-a zi de la începerea tratamentului a pr
sînge, căzu bolnavă de turbare a 7-a zi, pe cînd alţi 5 muşcaţi,
veniră tot a 10-a zi, au fost vindecaţi, făcînd fiecare încă două
de sînge de om sau cîine. Pe lîngă aceştia, o persoană care pr
numai sînge de cîine imunizat muri a 30-a zi, cum şi altă persoană
fusese muşcată mai puţin grav şi de aceea nu primea sînge. O sin
persoană care nu venise la tratament muri de asemenea de tu
a 35-a zi. Tot aşa muriră toate animalele, aproximativ în număr d
care fuseseră muşcate de acelaşi lup.

în rezumat, au fost muşcate 25 de persoane, dintre care o pers
ce nu voi să se supună la tratament servea de control. Această
soană muri de turbare, pe cînd dintre celelalte 24, numai 3 au
de turbare, şi anume : una dintre cele muşcate mai puţin intens,
însă *nu primi sînge imunizat,* o persoană care începu să prime
sînge de cîine o zi înainte de apariţia boalei, după ce începuse
mentul *prea tîrziu,* şi numai una dintre cele 14 persoane tratat
sînge, anume una din cele 7 muşcate mai grav şi care primise şi
de om.

Deosebit de interesant este de constatat că... din cei 5 care a
ceput tratamentul *a 10-a zi* de la muşcătură, *numai unul a mu*
turbare, deoarece turbarea începu a 16-a zi după muşcătură, a
ea primi sîngele chiar imediat înainte de moarte. Cum noi ştim c

Perioada

Vechimea măduvei (zile)	Ziua	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
	Dimineaţa	14,13	10,9	7,6	6,5	5,4	6	5	4	11	9	9	8	7	6	5	4	3	0	12,11	8,7	5,4	8	6	4	11	9	8	7	6
	Seara	12,11	8,7	6,5	5,4	4,3	5	4	3	10	8	8	7	6	5	4	3	2	0	10,9	6,5	4,3	7	5	3	10	8	7	6	5

cele *intrate a 10-a zi în tratament* şi tratate numai *după metoda lai Pasteur* 80% mor, *succesul la aceste 5 persoane este foarte important.*

De atunci înainte, au fost tratate astfel toate muşcăturile de lup mai grave; totuşi rezultatul rămase mai puţin favorabil decît la persoanele din grupa întîia — cu toate că în aceste cazuri se aplica un

Perioada a II-a

Vechimea măduvei (zile)	Ziua	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	Dimineaţa	11,10	10,9	10,8	8,6	12	10	8	6	5	4	3	6	5	4		3	2	6	6	5	5	4	4	3	3	6	6	5	5	4	3
	Amiaza	9,8	7,6	6,4	4,3																											
	Seara	8,7	5,4	3,2	2,1	11	9	1,	5	4	3	2	5	4	3		2	1	5	5	4	4	3	3	2	2	5	5	4	1 4	–	–

tratament Pasteur foarte intensiv şi deja la sfîrşitul zilei a doua primeau virus proaspăt. De asemenea li se injecta 40—100 cc Sînge imunizat de la om sau animale. Cu toate acestea 5 din aceste persoane au murit, şi anume: 4 de la a 26-a pînă la a 30-a zi şi una, 10 zile mai

Perioada a III-a

Vechimea măduvei (zile)	Ziua	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	Dimineaţa	12,10	10,8	8,6	10,9	6,5	4,3	2	8,7	6,5	4,3	2	10,8	7,6	5,4	2	10,7	7,6	5,4	3,2	2,1	8.7	7	6	5	4	3	3	2	2	1
	Amiaza	8,6	6,4	5,4																											
	Seara	4,2	3,1	3,1	9,8	5,4	3,2	1	7,6	5,4	3,2	1	8,7	6,5	4,3	1	8,7	6,5	4,3	-	—		6								

tîrziu. într-adevăr, muşcaţii intrară tîrziu în tratament şi erau muşcaţi teribil. In general au murit 27% din cei muşcaţi în această perioadă.

Perioada a IV-a. Succesul prea mic din grupa perioadei precedente, ne împinse spre *alte cercetări* .asupra întăririi imunităţii sîngelui, şi noi am putut stabili din nou că marile cantităţi de virus au o influenţă dăunătoare asupra animalelor martore şi mai cu seamă pot să ducă la

paralizie, caşexie, sau chiar la moartea animalelor imunizate. Expe-rienţe speciale au mai dovedit că serul sanguin al animalelor imun-zate, cel puţin la animalele de experienţă, lucrează mai puternic c sîngele. Eu am arătat în sfîrşit în anul 1895 (Academie de Medecin Paris) că toxina difterică *neutralizată* prin *antitoxină* are putere vac

cinantă (acţiunea toxinelor), însă că acest fapt nu poate fi aplicat n maidecît la turbare şi că nu este de loc profitabil să injectăm în ac laşi timp virus rabic şi ser, prin aceasta fiind pierdută mult din puter imunizantă a ambelor substanţe. Afirmaţiunea contrară făcută m

tîrziu de alţi autori se bazează probabil pe experienţe făcute în a condiţiuni sau rău interpretate. Serul nostru antirabic devenise atît puternic, încît 70 doze de virus ce produc moartea în 7 zile erau ne tralizate de o parte de ser. Pe cînd înainte, persoanele muşcate p meau adesea în aceeaşi zi emulsiune Pasteur şi ser, s-a dat mai tîrz serul în timpul pauzelor şi la sfîrşitul tratamentului, ceea ce ni se pă

13. - c. 2301

mai avantajos, deoarece de atunci la nici una nu se mai dezvoltă turbarea după a 20-a zi.

în unele cazuri nu s-a dat în ziua întîia sau a doua măduvă virulentă şi am avut din această cauză două insuccese.

Din 33 de persoane din această perioadă au murit 6—8%, dintre care doi copii, care' sînt mai cu seamă foarte sensibili la muşcătura de lup şi 40% din aceştia mor cu tot tratamentul. Tot asemenea, la un om de 75 de ani apăra turbarea chiar a 12-a zi după muşcătură. în unele cazuri se injecta cu succes deodată 60—80 cc ser de sînge imunizant. în general, această serie dădu un rezultat foarte mulţumitor, deoarece dintre cei muşcaţi, au murit 5 înainte de a 20-a zi după muşcătură (nu mai tîrziu), aşa că tratamentul este deja eficace după a 20-a zi. Desigur că nu trebuie să ne facem vreo iluzie despre serul sanguin, deoarece serul trebuia să vindece tocmai aceste cazuri, la care turbarea apare înainte de a 20-a zi, pentru că celelate cazuri, unde turbarea nu mai apare după a 20-a zi, sînt în favoarea metodei modificate a lui Pasteur. în orice caz această serie era mai puţin favorabilă decît grupa I-a din perioada a IlI-a. Corespunzător la aceasta, am putut stabili că sîngele animalelor noastre imunizate are o valoare variabilă, şi nu am fost în stare să menţinem valoarea serului la oarecare înălţime.

tperioada a V-a. Deja în anul 1887 (Connaiss. Med.), am stabilit că prin încălzirea emulsiunilor virulente se poate obţine o serie foarte activă de substanţe treptat atenuate. Apoi am dovedit că se poate vaccina cu emulsiuni ce şi-au pierdut virulenţa prin încălzire sau filtrare. Cu toate acestea, la doze prea mari din aceste substanţe, se manifestă unele fenomene toxice.

Noi preparăm o emulsiune de creier 10%, din creier de iepure mort de virus fix, o încălzim la 80, 70, 60, 50 şi 45°C şi o filtrăm prin hîrtie (T. R.)[1]).

în acest filtrat se emulsionează seria de măduve Pasteur şi această emulsiune este injectată. Aici calitatea substanţei injectate joacă un rol mai mare ca pînă acum. Pe lîngă aceasta, cei muşcaţi au primit o serie intensivă, deoarece a doua şi a treia zi se trecu la virusul de o zi.

De cîte ori am încercat să întîrziem cu o zi sau două injecţiunea de substanţă virulentă, am avut insuccese. Muşcături mai grave au primit pe lîngă aceasta, o cantitate cît mai mare de ser imunizant.

[1]) Tratament romînesc T.R. (N. R.).

Noi am avut din nou ocaziunea să tratăm comparativ 18 persoa

1. Şapte persoane mai puţin grav muşcate au primit a 3-a zi m duvă de o zi; măduva fu emulsionată în filtratul de creier încăl (T. R.) şi injectat cu doze de 3—2 ce. Persoanele au mai primit n multe injecţiuni de cîte 10 cc ser imunizant în jurul plăgii de muşc tură. Cu toate acestea, o copilă de 11 ani capătă turbarea a 20-a zi.

2. Alte 4 persoane greu muşcate au primit a 2-a zi măduvă de zi într-un filtrat de creier încălzit şi cîte 30 cc ser antirabic (A. R. Cu toate acestea, la două persoane a apărut turbarea a 17-a şi a 1 zi după muşcătură, care nu se opri nici prin injecţiune intraarachn dală lombară de 12 g A.R.S.

încă mai înainte am întrebuinţat această metodă fără succes cazul cînd apăreau simptomele de turbare şi de asemenea nu am reu să schimbăm mersul turbării la animale prin injecţiuni intracraniene A.R.S. La aceste persoane s-au încercat următoarele :

S-a injectat a 4-a zi 10 cc A.R.S. intravenos. Mai întîi rana a f bine curăţită, cauterizată şi badijonată cu ser antirabic tricrezo (0,4% trierezol). Se pare că injecţiunea de ser, mai cu seamă cel crezolat, care dă naştere şi la fenomene generale trecătoare de into caţie, slăbeşte organismul, şi introdus în sînge, poate chiar dispune apariţia turbării.

Am ajuns deci la convingerea că *numai un organism puternic în stare, într-un timp relativ scurt, să producă atîta substanţă anti bică, încît să paralizeze acţiunea celor mai grave muşcături de*

3. Cele 9 persoane muşcate mai grav au fost tratate în urma co sultaţiunii cu dl. dr. E. Pop, şeful secţiunii, după cum urmează: d camdată 20 de zile ca grupa precedentă, apoi au primit *doze mas de substanţe virulente slăbite* sau distruse prin căldură de 40—6 (T. R.), zilnic. Cu această metodă au fost scăpate 8 din 9 persoa Singurul care a murit de turbare, primise a 10-a zi după muşcătur injecţiune de ser antirabic în *canalul vertebral* şi căzu pentru 3 z într-o stare comatoasă. Cu toate că se redeşteptă, acest grav accide în timpul căruia se întrerupse tratamentul, slăbise organismul aşa grad, încît a 28-a zi după muşcătură muri de turbare.

Tot astfel, adică cu T.R., însă în cantitate mai mică, şi cu cantit mai mari de ser antirabic prin injecţiuni intravenoase sau intraver brale, au fost tratate alte 37 de persoane, dintre care 10 au murit turbare, şi anume 8 înainte de 26 de zile după muşcătură. In a cazuri am prescurtat tratamentul la 18 zile şi am dat numai a treia

măduvă de o zi, însă la cei tratați astfel am avut 50% insuccese, şi anume, aceste persoane au murit în ziua a 30-a, sau după a 30-a zi de la muşcătură. *Aceasta ne dovedeşte din nou că este absolut necesar deja în ziua întîia să ajungem la măduva de o zi şi să imunizăm cît mai intensiv,* pentru a obține înainte de a 20-a zi, imunitatea.

Rezultatul nu era deci influențat în mod decisiv nici de serul antirabic, nici de locul injecțiunii. Numai în anumite perioade dispunem de ser antirabic foarte activ, care influențează în bine rezultatul; însă noi nu putem să producem constant acest ser.

Perioada a Vl-a. Fără ca să părăsim tratamentul* cu ser antirabic, pe care însă l-am întrebuințat numai o dată sau de două, trei ori în doze masive, în timpul tratamentului am întrebuințat însă de aici înainte tratamentul cu doze masive de substanțe virulente încălzite, ceea ce s-a arătat deja atît de eficace. Noi ne-am spus că aşa curii reuşisem printr-o întărire a acestui tratament să grăbim imunizarea, în loc de a 30-a zi după muşcătură, deja a 20-a zi, am reuşit probabil printr-o întărire şi mai mare, să obținem imunitatea încă mai repede, deja a doua săptămână după muşcătură, ceea ce ar fi egal cu un tratament cu acțiune complet sigură.

Într-adevăr, am întrebuințat de atunci, împreună cu dl. dr. E. Pop, injecțiuni de măduvă uscată şi de emulsiune de creier încălzită, tot aşa ca şi în grupele din urmă ale celor 18 muşcați.

în ziua a doua primesc pacienții măduva de o zi, a 3-a zi măduva proaspătă. în ziua a patra se făcea emulsiunea măduvei în 20 cc dintr-un lichid ce era preparat în modul următor :

Creierul în întregime de la un iepure mort de virus fix era emulsionat cu 10 părți ser fiziologic, filtrat şi încălzit la 80°. Pacienții au primit zilnic 40 cc din această emulsiune ; cu toate acestea, în zilele următoare se făceau emulisiuni încălzite numai la 70°, apoi la 65, 60, 55 şi 50°.

Noi dăm aici un exemplu de acest tratament, care variază după gravitatea muşcăturii, vîrsta pacientului, distanța de timp de la muşcătură la tratament.

Din 15 'persoane tratate astîel, a murit un om de 70 de ani în a 20-a zi de la muşcătură (6,6'lo). Acesta nu primise de ioc ser, pe cînd *din 8 persoane din această grupă, care au primit şi ser, nu se îmbolnăvi nici una.*

Din aceste încercări rezultă că noi, prin modificările însemnate şi prin întărirea tratamentului după metoda Pasteur, am obținut succese importante la persoanele muşcate de lup turbat, unde, de la mor-

talitatea de 60% sau chiar peste 80%, pentru cei mai grav muşc am ajuns să o reducem la 16%. Criteriul de succes întrebuințat muşcăturile de cîine (numai cazurile care mor la 14 zile după ter narea tratamentului sînt considerate ca insuccese), nu ne poate tisface pentru muşcăturile de lup, unde cele mai multe insuccese produc foarte de timpuriu, chiar în timpul tratamentului. Dacă noi voi să facem abstracțiune de aceste cazuri, cum fac alte institute, avea un succes strălucit, cu mai puțin de 5% cazuri mortale, ceea ar corespunde aproape insucceselor procentuale de la muşcăturile cîine, şi dacă noi *nu am socoti ca insuccese nici pe cei morți în tir tratamentului, ar ii de considerat ca insuccese mai puțin de 3°Io cei 300 tratați.*

La muşcături de cîine, unde boala în mod excepțional apare îna de prima lună după muşcătură, putem să neglijăm cazurile de mo din timpul tratamentului, cu toate că ar fi mai bine, chiar la cei muş de cîine, ca să se studieze mai bine cazurile cu perioada de incub foarte scurtă, şi să o combatem prin întărirea pe cît posibil a tr mentului.

La muşcătură de lup însă, din cauza perioadei Scurte de i bație, avem un mare număr de cazuri mortale în timpul'tratamentu

Astfel am ajuns la rezultatul foarte remarcabil, că o întărire a tratamentului este în stare să salveze cazurile cu o perioadă de cubație mai lungă de 20 de zile; ceea ce este aici şi mai impor este ca să se injecteze cantități mari de substanță activă, să se in teze virus activ în prima zi de tratament şi să se continue tratame aproximativ 30 de zile.

Prin adăugare de substanță cerebrală de la iepuri morți de fix, care era încălzită la 80, 70, 60, 50°, se poate încă mai mult ac acțiunea tratamentului. La aceasta trebuie observat, că numai un ganism puternic este în stare să obțină imunitatea într-un timp f scurt, adică în săptămînă a doua. Acest tratament intensiv cu ajut substanță cerebrală încălzită, este de cea mai mare importanț muşcăturile cele mai grave de lup şi la persoanele care au sosit tîrziu, după a 10-a zi, în tratament. Noi nu am omis ca să vorbi de rezultatele noastre cu serul antirabic (A.R.S.). Aşteptările no asupra acțiunii acestui ser nu s-au împlinit decît în parte. în u cazuri el a susținut şi grăbit acțiunea tratamentului în modul cel activ, pe cînd el nu a dat rezultatele aşteptate în alte cazuri, deoa nu am reuşit să obținem şi să păstrăm un ser antirabic de o va mare.

Perioada a VI-a

Vechimea măduvelor. Ser antiroK!/» /Q\ C« tiraDic \2>). oe adaugă cîte 20 cc toxină încălzită la diferite grade la măduvele de mai sus	Ziua	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
	Dimineața Amiaza Seara	12,10 9,8 7,6	6,4 3,2 2,1	6.4 3,2 1,0	8	6	5	4	3	2		8 7 80°	7 6 75°	6 — 5 70°	5 4 65°	4 — 3 60°	3 — 2 55°	2 — 1 50°	1 — 0	(S) — —	4 — 3 1	2 — 1	— — —
	Dimineața Seara	 —	 —	— -	7 80° 80°	5 70° 70°	4 70° 70°	3 65° 65°	2 60° 55°	l 55° 50°	(8) —												

Chiar şi injecțiunea unui ser antirabic foarte puternic în circulație sau în sistemul nervos central, nu putu nici să dea o siguranță tratamentului, nici să oprească turbarea declarată.

Cu atît mai mare este satisfacția noastră, căci am arătat că prin alte substanțe, pe care le stăpînim mai bine, putem ajunge la scop.

Desigur că vom urmări îmbunătățirea serului nostru antirabic, cum şi metoda noastră actuală, *totuşi ne este permis să admitem că noi nu cunoaştem alt tratament specific, a cărui activitate să fie mai mare, şi că la nici o boală valoarea tratamentului nu se poate dovedi cu o mai mare preciziune, ca la metoda vaccinării contra turbării lupului.*

însă metoda noastră nu s-a arătat superioară numai pentru tratamentul celor muşcați de lup, dar şi pentru cei muşcați de cîine şi de alte animale. S-ar putea zice că la noi în țară nu se face bine statistica, că cei morți după tratament nu ni se fac cunoscuți şi că poate chiar noi am prezenta o statistică inexactă.

Adversarii noştri, puțin scrupuloşi, au încercat chiar să răspîndească ştirea că la noi s-ar întîmplă insuccese din cauza tratamentului prea tare. în această privință, nu avem decît să examinăm ultima publicație a lui R*emlinger despre accidente nervoase în urma tratamentului din diferite țări, în care se vede că în toate institutele se întîmplă rare accidente nervoase.

Institutul nostru fiind astăzi cel mai frecventat din lume, neapărat că şi la noi se întîmplă excepțional atare accidente, dar trebuie să stabilim că aceste accidente nu sînt mai frecvente la noi ca în alte institute, avînd chiar o clientelă mai mică decît al nostru.

în ceea ce priveşte statistica noastră, ea a fost controlată în mod foarte amănunțit pentru persoanele muşcate în străinătate şi trimise în tratamentul nostru. Astfel, dl. director general al Serviciului sanitar din Bucovina ne scrie :

„Rezultatul tratamentului dvs. la 250 de persoane din Bucovina, urmărit de noi, este cît se poate de strălucit, căci nici una din aceste persoane n-au murit de turbare; pe cînd din 41 de persoane care fost tratate la dvs., au murit două de turbare".

Terminînd, voi da în mod comparativ ultimele rezultate noastre, ale Institutului antirabic de la Paris (Institut Pasteur) şi Viena.

Din statistica tratamentului antirabic pe anul 1904, reiese c acel an s-au prezentat la Institutul de Bacteriologie din Bucu 1002 persoane (din care 40 nu au fost admise), muşcate de ani turbate, din care nu a murit nici una după terminarea tratamen (nu au murit decît două persoane venite prea tîrziu în tratamen muşcate în mod teribil de lup şi două persoane muşcate de cîin la care nu s-a putut termina tratamentul).

Acest rezultat care se menține de mai mulți anj este cel mai lucit care s-a obținut de cînd există tratamentul antirabic.

El se datoreşte metodei antirabice romîne, inaugurate de mi la care au contribuit şi modificările aduse de şeful Secțiunii antira dl. dr. E. Pop.

Institutul nostru de bacteriologie este deci astăzi cea mai în nată instituțiune antirabică din lume, căci tratează cel mai mare n de muşcați şi are cel mai mare succes. într-adevăr, în acelaşi a fost tratate la Institutul Pasteur din Paris numai 755 şi au murit 3 soane încă după mai mult de 15 zile după terminarea tratamentului două persoane în timpul sau înainte de 15 zile după terminarea t mentului.

Şi mai evidentă este superioritatea Institutului din Bucureşt comparație cu cel din Viena. Acolo s-au tratat în anul 1904 numa de persoane, dintre care au murit de turbare 4 sau 5 persoane. R tatul tratamentului din anul 1904 este deci următorul:

La Institutul din Bucureşti, printre 962 de tratați, insuccese 0
La Institutul Pasteur, printre 755 de persoane, 3 insuccese, 0

La Institutul din Viena, printre 235 de persoane, 2 insuc aproape 1%.

Din 955 de trataţi la Bucureşti împotriva muşcăturilor de cîine, nu a murit nici o persoană care şi-a terminat tratamentul şi numai două persoane în timpul tratamentului (0,2°Io).

La Paris, printre 755 de persoane, au murit — în afară de cei 3 — în timpul tratamentului, şi pînă la 15 zile după tratament încă două persoane, 0,3%.

La Viena, printre 235 de persoane, au murit în timpul tratamentului şi pînă la 15 zile după terminarea tratamentului, încă 3 persoane, adică 1,28%.

în total, în anul 1904, la noi în Bucureşti, printre 955 de persoane muşcate de cîini, nici una nu a murit după terminarea tratamentului, ci numai două, care venind prea tîrziu, nu au putut să-1 termine (0,2%).

La Paris, printre 755 de persoane muşcate de cîini, pisici etc. şi tratate, au murit de turbare 4 sau 5 persoane, adică aproape 1,5%.

La Viena, printre 235 de persoane, au murit 5 persoane, adică peste 2%.

In comparaţie cu Parisul, ar fi trebuit să moară din cei trataţi la noi 8 persoane de turbare şi, în comparaţie cu rezultatele de la Viena, trebuiau să moară la noi cam 20 de persoane, însă nu au murit decît două persoane, ceea ce dovedeşte în mod sigur superioritatea tratamentului *prin metoda romînă.*

Mai trebuie observat că dintre puţinele persoane muşcate în Romînia de animale turbate *şi care nu au venit în căutarea institutului* au murit, după cunoştinţele noastre, 9 persoane, trimise la Institut după ce s-a declarat deja boala mai înainte, şi 3 persoane în provincie, adică 12 persoane.

Superioritatea tratamentului nostru este de altfel recunoscută în străinătate, căci printre cei trataţi la noi în anul 1904 *sînt 105 muşcaţi din străinătate,* care au venit la Bucureşti pentru a se căuta în contra turbării.

Prin studiile noastre asupra turbării şi prin rezultatele noastre obţinute în tratamentul turbării, am salvat viaţa numeroşilor cetăţeni romîni care, dacă s-ar fi căutat în străinătate, nu ar fi găsit vindecarea.

ASUPRA MICROBILOR PATOGENI AI SERIEI INTERMEDIARE ÎNTRE BACILUL LUI EBERTH ŞI *COLI COMMUNIS*

In şedinţa academiei de la 3 iunie 1905, am expus cîteva ca
de infecţiuni prin carne, arătînd totdeodată că microbii acestor b
au legături strînse cu anume microbi ai boalelor epidemice
omului ; am găsit în acelaşi timp că şi alte boale, banale în apare
precum şi asociaţiuni microbiene sînt produse de microbi din ace
grup. Concluziunea acestei comunicări era următoarea :

,,Devine foarte probabil că o serie de boale umane, ca paratifu
oarecare cazuri de febră tifoidă şi de infecţii hemoragice ale omu
oarecare infecţiuni bronhiale, pulmonare, gastro-intestinale, oare
mielite infecţioase în care eu am găsit microbi apropiindu-se,
caracterele lor morfologice şi de cultură, prin patogenia lor, prin t
citatea lor, de grupul lui Gărtner şi de paratifus, adesea au o ori
animală. în orice caz, serodiagnosticul se impune în toate aceste
ladii, întrebuinţînd pentru aceasta nu numai bacilul lui Eberth, dar
puţin şi paratifusul A şi B, precum şi cele două tipuri ale grup
Gărtner.

E sigur că în acelaşi timp cu raportul cauzei la efect, între
care din aceste maladii importante ale omului, între microbii s
intermediare şi între alimentaţiune prin oarecare produse animal
fi găsită profilaxia raţională şi poate chiar tratamentul acestor bo

Revin astăzi asupra aceluiaşi obiect pentru a arăta dezvol
cunoştinţelor noastre asupra acestui grup important şi pentru a c
nica academiei lucrările noastre recente asupra „grupului i
mediar".

Microbii acestui grup au fost confundaţi la început sub denumirea de *bacterium termo.*

In 1884, Rosenbach a descris trei bacili saprogeni şi Passet a adăugat încă unul în 1885. In timp ce bacilii lui Rosenbach nu pot fi identificaţi cu *Coli communis,* acela al lui Passet şi mai ales bacilul napolitan, găsit în scaunele holericilor de Emmerich în 1884, aparţin probabil la acest grup de microbi.

In 1884, Gaffky publică lucrarea sa asupra bacilului febrei tifoide şi în 1885 m-am pronunţat pentru rudenia acestui microb cu bacilii saprogeni.

Mai ales bacilul meu saprogen nr. 1, care nu e decît *Coli communis,* descris mai tîrziu în 1886 de Escherich într-un mod clasic, arată multă analogie cu bacilul lui Eberth.

Această analogie a făcut ca o mulţime de autori să confunde pe cei doi microbi şi să privească bacilul lui Eberth ca o varietate puţin constantă a bacilului coli.

Mai întîi, eu însumi am descris o serie de microbi saprogeni, care seamănă aproape în totul cu *coli,* dar diferă totuşi de acest bacii prin caracterele morfologice şi biologice. Unul din aceşti microbi, probabil acela care a fost descris de E. Frenkel în oarecare cazuri de febră puerperală şi pe care l-am găsit în cazuri de dizenterie, de flegmoane, de bronşectazii, febre putride, febre puerperale, diferă de *coli* prin marea sa virulenţă pentru şoareci, care prezintă în organele interne focare neerotice galbene. A doua cultură pierde deja din virulenţa sa, cultura seamănă cu cea de *coli,* dar dă cu turnesolul reacţia alcalină. Un alt bacii saprogen fiind găsit în septicemii, seamănă aceluia al morvei.

în fine, în 1889 şi 1890, am găsit o serie de microbi intermediari între bacilul *coli* şi cel al febrei tifoide, asociaţi cu acest ultim microb sau chiar singuri, determinînd boale septice sau semănînd febrei tifoide.

Printre aceşti microbi, pe care i-am considerat' ca varietăţi naturale, adică stabile, fără tranziţiune de la o formă la alta, cei mai importanţi sînt:

A. *Cu cili terminali*

1. Din ganglion mezenteric tific, bacii de o grosime aproape de două ori cît al febrei tifoide, adesea ovoid cti numai unul sau doi cili terminali. Oarecare indivizi ovoizi nu produc acizi, degajează gaze, un miros puternic de putrefacţie, nu produc indol, nu coagulează

laptele. [Cresc] în culturi paralele pe aceeaşi substanţă ca şi bac lui Eberth, pe gelatină mult mai abundent, cu granulaţii ridic brune, în centru ; pe cartofi, mai abundent, mai umed ; după H mai abundent. Mai patogen decît bacilul lui Eberth.

Bacilul monadiform (Mas se a), probabil identic cu acest ba a fost de asemenea găsit într-un caz de febră tifoidă (izolat din m riile fecale).

2. Diferă de 1. prin veziculele terminale, prin colonii difuze, p tr-o depresiune centrală a coloniei, prin colonia eberthiformă pe ca .şi prin marea virulenţă, producînd o septicemie hemoragică la şoar

3. Din splina unui tific ; diferă de bacilul lui Eberth prin fo piriformă, coloraţia polară şi micimea sa (0,3 fi), printr-un cil mi prin coloniile mai mici şi mai ridicate.

4. Din apa contaminată. Nu diferă de bacilul lui Eberth decît dispoziţiunea mai mult terminală a cililor multipli, prin coloniile mult convexe şi decolorate şi prin mirosul particular de fîn ume culturilor.

B. *Fără cili, imobili sau toarte puţin mobili*

5. Din pulmon tific, indivizi mai mici decît coli, foarte scurţi, v culoşi, înconjuraţi de o zonă largă ; dă indol şi mult acid, reduce tu solul, coagulează laptele, foarte saprogen, cultură mai neregulat mai patogenă ca bacilul Eberth.

6. Din ganglionii mezenterici tiflei: bacii mai mic, tăiat, cu v cule terminale, produce mult acid, reduce turnesolul, coagulează tele, miros caracteristic de ozenă, colonii foarte abundente, după H mai abundente pe cartof, nepatogen.

7. Din pulmonul unui şoarece inoculat cu un bacii luat din fi unui caz de febră tifoidă; mic, ovular, cu un fel de capsulă, pro puţin indol, mult acid, coagulează laptele, miros de spermă, co granulate, cu margine subţire; pe cartof pătură mamelonată br patogen (septic).

C. *Bacili cu cili periferici (peritrichi)*

8. Din ganglion mezenteric tific, bacii adesea umflat în form mici vezicule, produce mai puţin acid decît bacilul Eberth, de loc i nu coagulează laptele, miros de pîine umedă ; pe gelatină, co difuză şi transparentă, pe cartof mai abundentă, coloniile pro devin brune închis.

9. Din ganglion mezenteric ; nu diferă de bacilul lui Eberth decît prin mărimea bacililor (0,8 u), prin mărimea şi culoarea închisă a coloniilor profunde şi prin abundenţa culturii pe cartof.

10. Nu diferă de bacilul Eberth decît prin micimea sa, o zonă (capsulă) mai lată, coloniile mai transparente şi abundenţa culturii pe cartof.

11. Din splină tifică ; bacii mai mare, cu extremităţi mai îngroşate, veziculoase, formează pe cartof mici colonii în formă de picături brune, în profunzime colonii mai brune.

D. *Bacilii seriei intermediare,* găsiţi singuri, în caz de febră tifoidă (paralitici)

12. Descris de mine în anul 1890 în următorul caz : un rîndaş, în vîrstă de 18 ani, moare patrusprezece zile după începerea unei febre tifoide, cu peritonită prin perforaţie. Autopsie după 18 ore. Pulmonii hiperemici edemaţiaţi, cu atelectazie, lobulaţie şi induraţie mai pronunţată la bază.

Tumefacţie subacută a splinei şi a ficatului. Rinichii sînt palizi şi flasci, mucoasa intestinală brunatră, edematoasă şi injectată.

Plăcile lui Peyer tumefiate, flasce, mamelonate, cu mici ulceraţii, în parte acoperite cu mici sechestre, în parte erateriforme, înconjurate de o substanţă encefaloidă.

Insămînţarea focarelor pulmonilor dă pneumococul şi un bacii care seamănă bacilului lui Eberth ; în acelaşi timp, coloniile pe geloză sînt mai abundente şi arată după trei luni o suprafaţă emisferică, lucitoare, metalică. De asemenea, din sînge şi din splină se dezvoltă culturi atipice mai transparente, mai convexe şi fără formaţiune de cristale. Cultura răspîndeşte un miros aromatic. Cultura pe cartof seamănă aceleia de febră tifoidă, răspîndind un miros de spermă. Cultura pe gelatină arată o dinţătură fină. Chiar după mai multe luni, cultura e omorîtoare pentru şoarece, cîteva zile după insămînţarea cu firul de platină.

Mărimea bacilului este de 0,3—0,4 jx ; e foarte scurt, rotunjit, cu o coloraţie polară, foarte mobil, se colorează mai puţin bine decît bacilul tific, nu ia Gram, e dispus în grupe paralele şi distanţate. Nu produce acid, nu coagulează laptele, reduce puţin turnesolul şi dă un precipitat negru ; bulionul puţin tulburat, cu o fină peliculă şi puţin precipitat alb. Nu produce indol. Puţin saprogen. Se dezvoltă bine după H o l z. Pe geloză, banda de cultură e fin dinţată şi îngroşată la limite. Pe gelatină, dă o colonie destul de mare, mamelonată, albă, de-abia transparentă, se dezvoltă foarte bine în profunzime. M a i tîrziu.

colonia devine granuloasă şi metalică. Pe cartof coloniile sînt m convexe, lucitoare, brunatre, formînd o pătură confluentă, carto devine brun. Sub microscop, coloniile pe placă de gelatină au lim ondulate şi o structură radiară.

Pe substanţă colorată, pe Noeggerath, se produce la suprafaţ fluorescentă pronunţată şi o culoare galbenă la lumina transparentă

Bacilul arată o mare virulenţă pentru şoarece, care sucombă trei zile, după infecţiune printr-o ansă de platină. Un şoarece, c supravieţuia 10 zile după infecţia peritoneală, prezenta hemor intestinale, diaree şi tumefacţiune a splinei, a ganglionilor mez terici şi a plăcilor lui Peyer.

Eu cred că acest microb aparţine perfect grupului paratifus prec şi bacilului lui Gărtner ; nu avem decît să comparăm caracterele mulate de V a n E r m e n g h e m pentru a ne convinge.

După cum în acest caz nu era bacilul lui Eberth, e sigur deşi prezenta ulceraţiuni intestinale, este *primai caz de paratifus des*

E adevărat că la această epocă nu exista reacţia lui Widal, în faţa caracterelor descrise, noi putem cu atît mai mult să ne pensăm de această probă, cu cît adesea microbii care au influer organismul fără a produce boala de care individul a suferit, dau c odată această reacţiune. De asemenea, reacţiunea se produce ade tot aşa de bine asupra unor microbi diferiţi, deşi aparţinînd acelu grup şi chiar asupra microbilor mai depărtaţi, fiind asociaţi cu crobul principal.

13. *(Les Bacteries,* 1890, II, p, 123). Caz uşor fără ulceraţii inte nale. Bacii foarte mobil, mai mult decît bacilul tip, 0,6—08 ji. Cul pe gelatină mai transparentă, mai limitată, nu devine mai brună profunzime, creşte mai bine în profunzime, mai tîrziu produce c tale. Culturi paralele pe cartof, mai abundente. E mai puţin pato decît bacilul tipic. Intr-un alt caz, se găseşte un microb analog, mai patogen pentru şoarece, care moare în 10—20 de ore. Acest ba ,ca şi bacilul 12, bine descris în 1890, atunci cînd seroreacţia lui W nu era încă cunoscută, corespunde perfect paratifusului.

Deci, în 1890 eu am descris primul caz de paratifus produs bacili din acelaşi grup ca şi bacilul tific, şi de care diferă mai prin mărimea sa şi prin aceea că el nu produce colonii mai abund pe cartof, de o culoare variabilă şi fluorescentă pe Noeggerath, e patogen pentru şoarece, pe care îl omoară chiar după infecţiunea cutanată prin firul de platină. In acest caz erau ulcere intestinale timp ce în cea mai mare parte a cazurilor de paratifus bolnavii

vindecat şi n-au prezentat, probabil, ulcere. Totuşi, s-au descris în ultimul timp mai multe cazuri de paratifus prezentînd ulcere (Suksch, Brion, Tuttle etc). Eu însumi am găsit, în fecale, în cadavre de animale, în apă, microbi analogi, asemănîndu-se bacilului tific, dar care diferă prin oarecare caractere prin care se apropie de paratifici.

14. Astfel şi bacilul găsit de Kruse şi Pascale într-un caz de dizenterie diferă prin producţia de indol şi prin creştere pe cartof.

15. Bacilul rnonadiform (Massea) posedă un singur cil terminal şi o putere reductivă remarcabilă. Culturile sale seamănă culturilor de coli. Un bacii analog a fost găsit în puroi, de Tavel. *Bacillus Faeccalis alcaîigenes* (Petruschky) diferă de bacilul tific prin cilii terminali, creşterea abundentă pe cartofi, prin producţia de alcali, prin lipsa fenomenului lui Pfeiffer şi de aglutinare. E probabil identic cu unul din microbii descrişi de mine.

16. Weichselbaum descrie o serie de bacili ai apelor potabile, care nu se disting de bacilul tific decît prin dezvoltarea lor aerobă obligatorie, la o temperatură joasă.

Eu însumi, am descris o serie de microbi găsiţi în maladiile infecţioase, septice sau putride, sau în asociaţiuni septice cu alte maladii, care, asemănîndu-se cu bacilul tific, se disting mai ales prin caractere de cultură, cîteodată prin producţiunea de multă aciditate, sau prin producţiunea de gaze etc.

Am descris astfel de bacili în infecţiunea prin plăgi, în dizenterie ca şi Chantemesse şi Widal, în pneumonii septice, în bronşite, în cistite şi pielonefrite, peritonite etc.

17. Bacilii lui Achard şi ai lui Benzaude nu sînt decît bacili ai seriei intermediare găsiţi în cazuri de febră tifoidă, probabil asociaţi bacilului tific, căci microbii au fost găsiţi într-un abces şi într-o cistită posttifică. Cum prezenţa bacilului tific, în cazul acesta, nu putea fi exclusă şi cum publicaţiunea acestor autori (1896) e posterioară publicaţiunei mele, prioritatea descripţiunii paratificilor nu poate fi atribuită acestor autori.

E important a semnala că Widal şi Nobecourt, într-un abces al unui tuberculos, au descris microbi analogi, mai tîrziu. Asemenea, bacilii *paracoli* ai lui Gilbert, găsiţi în afecţiuni care nu aveau nimic a face cu febra tifoidă, aparţin acestui grup. Bacilii diferă de bacilul tific, mai ales prin fermentaţia zaharurilor şi prin creşterea lor mai abundentă.

Aceşti din urmă autori, întrebuinţînd serodiagnosticul, constată că *paracoli* a fost aglutinat de serul unui convalescent de febră tifoidă

în proporţie de 1 : 12 000, în timp ce acelaşi ser aglutinează bac
tific 1:100 numai. Autorii americani Gwyn, Cushing desc
mai tîrziu, în 1898, *paracoli* găsiţi în cazuri analoge cu febra tifo
care au fost aglutinaţi de serul respectiv, în timp ce bacilul tific
a fost influenţat de acest ser.

18. Paratificii lui Schottmuller (1900). Acest autor des
în 6 cazuri din 68 de febră tifoidă, doi bacili care diferă de acel
febrei tifoide prin proprietatea lor de a fermenta glucoza, de a
geloza colorată cu neutralrot, fluorescentă, prin reacţiunea lor,
creşterea lor pe gelatină, pe cartof şi pe mediul lui Petruschky,
forma lor, avînd adesea corpusculi polari, prin patogeneză, prin a
că serul bolnavilor de la care provin îi aglutinează în mare dil
în timp ce acelaşi ser nu aglutinează bacilul tific.

a) Paratificul A, foarte mobil, seamănă mult cu bacilul tific,
tura sa pe diferitele medii e mai mult transparentă şi puţin abund
produce puţin acid pe Petruschky şi coloniile sale pe geloză Drig
sînt albastre şi mici, e mai patogen pentru animalele de labo
decît bacilul tific ; acesta e bacilul descris de mine în 1890.

b) Paratificul B seamănă ca formă şi cultură mai mult cu
e mai mare ca primul, mai saprogen, formează culturi mai a
dente, produce la început puţin acid pentru a deveni mai tîrziu
ligen, laptele devine puţin brunatru şi mai transparent. E de asem
mai patogen pentru animalele de laborator decît bacilul tific, sea
cu *bacillus Faecalis alcaîigenes,* totuşi prezenţa a doi cili şi lips
fermentaţie şi de patogenitate a acestuia din urmă îl distinge în
absolut. Diferenţa cea mai pronunţată între cei doi tipi de b
paratifus constă în aglutinarea prin serul paratificilor ; serul pa
cului cu microbul A aglutinează microbul A în proporţie de 1 la
multe mii, în timp ce microbul B şi bacilul Eberth nu sînt aglut
sau, în tot cazul, numai printr-o cantitate mai mare de ser.

Paratifusul diferă de febra tifoidă prin durata scurtă, erupţia
dentă de rozeolă, benignitatea sa (mortalitate aproape 1%), prin
leziunilor intestinale şi ganglionare în cea mai mare parte din
rile mortale şi prin contagiozitate mai mare. Astfel se cunosc
demii în care 80—600 de persoane au căzut bolnave deodată de o
ladie tifică relativ benignă. Nu e îndoielnic că paratifusul recun
ca origine nu numai infecţia prin apă potabilă (Htinemann, S
Negel), dar de asemenea şi prin alimente. Astfel, e probabil c
demia din Kloten din anul 1878, provocată de ingestiu de car

viţel bolnav şi care semăna cu febra tifoidă, a fost un paratifus, eu toate că cei 6 morţi prezentau leziuni intestinale de febră tifoidă; asemenea, epidemia din Adelfing, cauzată prin ingestia de carne de viţel, poate să fie interpretată ca paratifică. In cazul lui Vagedes (6 cazuri), infecţiunea a fost cauzată printr-o mîncare făinoasă (griş). Microbul aparţine paraliticului B, dar pe ser aglutinează de asemenea şi alţi microbi ai infecţiunii cu carne, asemenea ca şi al tifusului şoarecilor. Vom vedea că paratificii A şi B au fost găsiţi de mine în maladii ale căror simptome diferă esenţial de ale febrei tifoide, asemenea şi în alte maladii bine determinate, formează asociaţii bacteriene ale acestor maladii. Asemenea, în epidemii cu caracterul de tifus exantematic cu erupţii hemoragice, cîteodată cu localizări pulmonare şi bronhice, am putut să izolez bacili virulenţi, avînd toate caracterele paratificilor, în aşa mod că acest microb trebuie să fie socotit ca mai puţin specific decît bacilul lui Eberth.

E. *Grupul bacililor enteritici*

Printre bacilii acestui grup bacilii intoxicaţiunilor şi infecţiunilor prin cărnuri ocupă un loc aparte.

19. Astfel, bacilul enteritic al lui Gărtner, 1888, care diferă de bacilul tific prin volumul său mai mare, prin coagularea laptelui, reducerea turnesolului, un fel de capsulă, cultură abundentă, dar mai ales prin marea sa patogenitate pentru animalele de laborator chiar prin ingestie, şi prin rezistenţa toxinelor sale la căldură. Incubaţia la om este de 24 ore pînă la 7 zile, maladia se manifestă cu o enterită gravă, febrilă, anorexie şl deshidratare.

20. *Bacillus breslauensis* descris de Van Ermenghem şi Kănsche (1892) nu coagulează laptele, nu produce indol şi produce o enterită cu focare în organele splanhnice, maladia se manifestă 24 de ore după ingestiune, cu gastroenterită febrilă, cîteodată cu herpes şi paralizii.

21. *Bacilul Friedberg* (Gaffky şi Poak) din carnea de cal, mai mic decît bacilul tific, cu capsulă şi culturi gelatinoase, nu produce indol, nu coagulează laptele, toxina nu rezistă la căldură. Produce o gastroenterită febrilă după mai puţin de 24 de ore. Foarte patogen, chiar prin ingestiune, pentru cobai, şoarece, maimuţe (enterită hemoragică, focare necrotice sau abcese în organe). Există de asemenea în putrefacţie (cadavre de şoareci).

22. *Bacillus mortiiicans* (Basenau) producînd o febră puerperală la vacă, e probabil identic cu acest din urmă microb, ceea ce arată, ca şi în cazul lui Gărtner, că microbii infecţiunii prin carne

provin mai ales de la animale infectate prin aceiaşi microbi. V
Ermenghem insistă asupra caracterului trecător al diferen
constatate între aceşti microbi, din care el face două grupe
se disting prin aglutinare.

E sigur că acele cazuri cunoscute de intoxicaţiuni prin c
provin la om de la animale bolnave şi mai ales de la viţei (c
lite şi poliartrite ale nou-născuţilor), dizenteria viţeilor de
(mai ales enterită septică, rar alte maladii septice) şi mai ale
vacilor (metrită şi mastită septică), mai rar din maladia pete
a cailor şi, într-un caz recent, descris de mine în colaborare
dl. Rigler în şedinţa Academiei de la 3 iunie, de la miel. In a
boale se găseşte adesea o asociaţiune microbiană, în care de o
nu lipseşte un bacii din grupul enteric şi e cu atît mai pro
ca microbul animalului să fi produs intoxicaţia, cu cît microb
fost aglutinat de serul indivizilor care au trecut prin boală.

Totuşi, trebuie să distingem diferiţii microbi ai grupei,
întîi după aglutinarea reprezentanţilor săi. Trautmann dis
patru grupe, dintre care fiecare e aglutinată de serul produs
fiecare reprezentant al grupului respectiv. Astfel 1) grupul *e*
tidis, 2) *breslauensis,* 3) *hamburgensis,* 4) *strasburgensis.*

Caracterele comune ale tuturor reprezentanţilor grupului a
după Van Ermenghem, următoarele:

1) Bacili ovoizi (cocobacili) de 0,2—0,4 fi, adesea în puncte d
adesea coloraţi în mod neegal; seamănă pasteurellozelor.

2) Nu iau Gram.

3) Mobili, cu 4—12 flageli.

4) La suprafaţă formînd colonii, care nu se disting de *coli*
printr-o mai mare transparenţă şi o zonă mai subţire.

5) Nu produc indol.

6) Laptele devine mai transparent, gălbui, alcalin.

7) Fermentează glucoza cu producţiune de gaze, asemenea şi
lalte zaharuri; singur microbul lui Fischer şi Durham nu atacă lac

8) Bulionul e tulburat, formînd o pieliţă, fără a produce un
fecaloid.

9) Pe cartof, formează cînd o pătură abia vizibilă, cînd o
groasă gălbuie.

10) Pe Petruschy nu produc o schimbare de culoare.

11) Pe agar, colorat cu roşu neutral şi cu 0,3 glucoza, pr
fluorescentă şi, după 18—24 de ore, gaze şi decoloraţiune.

12) Pe Drigalsky-Conradi, după 18 ore colonii albastre, mai mari şi mai opace decît bacilul lui Eberth.

Caracterul principal al grupului constă, fără îndoială, în marea virulenţă a microbilor şi în producerea de toxine care rezistă de obicei temperaturilor ridicate. Trebuie mai ales să insistăm asupra proprietăţii acestor microbi de a produce boala şi pe cale digestivă.

Din punct de vedere veterinar, aceste constatări ne vor permite, cu destulă siguranţă, a constata dacă o carne suspectă este atinsă de 0 infecţiune sau de o intoxicaţiune periculoasă (Basenau); dar trebuie să ne întrebăm dacă sîntem totdeauna în stare să judecăm dacă cazurile de maladie la om sînt datorite unei atare infecţiuni animale.

Boale locale ale omului. Am constatat că bronşite, gastroenterite, pneumonii, anume cazuri de tifus exantematic sau de septicemie hemoragică, pot fi produse de microbi ai seriei intermediare, analoge cu bacilul enteritei.

F. *Boale specifice ale animalelor, cauzate de microbii din seria intermediară semănînd cu bac. enteritei.*

23. Bacilul septicemiei viţeilor (Thomassen).

Acest microb pare să fie identic cu bacilul lui Gărtner, e aglutinat de serul produs de bacilul enteritic. Se pare că mare parte din infecţiunile ombilicale şi din enteritele infecţioase ale viţeilor ar fi cauzate de acest microb. Microbul dizenteriei viţeilor, descris de 1ensen ar fi, după acest autor, o varietate de *Coli communis,* care a cîştigat o virulenţă particulară pentru viţel; îmi pare însă că în dizenteria viţeilor nu e totdeauna acelaşi proces, dar că, lîngă o boală al cărei virus e mai puţin specific, puţin toxic şi infecţios pentru om, trebuie să admitem cazuri produse de enteritic şi care devin periculoase pentru om, mai cu seamă dacă viţelul e tăiat în agonie, sau dacă carnea sa a fost conservată în condiţiuni rele.

24. *Bacilul tifusului şoarecilor* (L6ff1er) şi cel găsit în *spermofilus* seamănă mult cu bacilul lui Eberth, dar coloniile sînt mai mari şi mai granulate, mai aparente pe cartof, cu coloraţia albăstruie pe acest mediu, produce gaze în bulionul zaharat, nu coagulează laptele, nu produce indol.

Prin injecţie, produce o tumoare lardacee locală şi în 7—14 zile o gastroenterită hemoragică, cu tumefacţiunea ganglionilor şi a splinei.

Animalele de laborator şi omul ar fi insensibili, la ingestia microbului. Totuşi, cazuri recente au probat că omul de asemenea poate

fi infectat pe cale bucală, sub o formă de gastroenterită analogă
leia a infecţiunii cu bacilul lui Gărtner. După cercetările mele, ş
malele de laborator pot fi infectate pe cale bucală, iar toxinele n
bului nu rezistă la ebuliţie. Microbul este, dacă nu identic, cel
apropiat de *enteritidis,* fiind aglutinat cu acesta din urmă, în ace
proporţii. Din cauză că produce şi boale la om, nu-l pot recor
pentru stîrpirea şoarecilor.

25. Psittacosa lui Nocard prezintă aceleaşi caractere fiind
tinată cu *Bacillus enteritidis.*

26. *Pneumoenterita porcilor.* După cercetările mele, bacilul a
maladii se prezintă în diferite varietăţi; în acelaşi caz se găsesc
varietăţi ale bacilului, ca şi în febra tifoidă. O varietate frecve
acestui microb seamănă mult cu *enteritidis* al lui Gărtner, fiind
tinat de acelaşi ser şi în aceeaşi proporţie. Există probabil o
a maladiei produsă de această varietate, care dă intoxicaţiuni
carne.

27. Alţi bacili găsiţi în maladiile septice hemoragice şi c
ristice ca şi bacilii epizootiei porcine din Marsilia (Riebach),
Coli mobilis etc, pot să fie apropiaţi de *Coli communis,* de ca
disting prin patogenitate particulară. Există, după cercetările
varietăţi de *coli* septici, hemoragiei pentru animale, care sînt
tinaţi în proporţie de 1 : 200 şi 1 : 100 pentru serul tific >, şi Por
descrie astfel de varietăţi, dar nepatogene.

G. *Bacili avînd toate caracterele bacilului tific, găsiţi în afară de febra tifoidă*

Trebuie stabilit mai întîi, bazaţi pe ceea ce precede, că î
multe cazuri de febră tifoidă (Saguipe, Bancet, Nic
Treve11e, Mti11er şi eu însumi) s-au izolat microbi avînd
caracterele bacilului tific, dar care nu sînt aglutinaţi de serul
de altfel, chiar bacilii care mai întîi au fost aglutinaţi, pierd cu
această proprietate. Alţi bacili sînt aglutinaţi numai 24—48 d
adesea bacilii nu sînt aglutinaţi decît în proporţie de 1 : 50 cel
Rezultă din aceste constatări că, pentru a identifica bacilul tif
ne putem baza numai pe aglutinare, dar că trebuie să ţinem soc
de totalul caracterelor morfologice şi biologice.

Din acest punct de vedere, pot să afirm că am descris cel
bacili în apă potabilă nesuspectă, într-un caz de dizenterie şi în
vrul unui şoarece, avînd toate caracterele bacilului tific, cup
aci şi reacţia mediului şi culturi paralele pe cartof.

In *Microorganismen* de Fliigge, Kruse presupune pe nedrept că n-am făcut aceste două reacţii. Pansini a găsit acelaşi microb într-un abces dizenterie al ficatului şi Losener într-un cadavru de porc în stare de putrefacţie. Cel din urmă microb a fost aglutinat de serul tific.

Se cunosc şi cazuri de febră tifoidă de origine animală ; am menţionat cele două epidemii din Kloten şi Adelfingen, focare a căror origine prin ingestiunea de carne de viţel a fost bine stabilită şi care seamănă absolut febrei tifoide ; totuşi, după mica mortalitate a cazurilor, s-ar putea gîndi cineva la o infecţiune paratifică. Cu atît mai importantă e constarea lui Iacobsthal care a găsit într-un abces al splinei unei vaci, bacili absolut identici cu bacilul tific şi care au fost aglutinaţi în proporţie de 1 : 3000.

Ca .şi grupul lui Gărtner, am putea împărţi (comunicarea de la 3 iunie) toate aceste maladii în două subdiviziune! care se disting prin seroreacţie.

1) Grupul Frankenhausen (Gărtner), la care aparţin bacilul septicemiei viţeilor, precum şi oarecare microbi găsiţi în enteritele holeriforme dizenterice, asemenea şi în apa contaminată.

2) Grupul Aertryck (Nobele), la care aparţin bacilii celor mai multe intoxicaţiuni prin carne, *hog-holera, bacillus Mortificans bovis,* acel al pşittacosei lui Nocard, o enterită infecţioasă a viţeilor, asemenea şi oarecare maladii septice ale omului în aparenţă spontanee. Trebuie însă să fim prudenţi în interpretarea aglutinării în aceste diferite cazuri.

Am insistat anume în comunicarea mea anterioară, asupra punctelor următoare :

a) Serodiagnosticul singur nu e suficient pentru a preciza locul şi rolul microbului, căci sînt microbi foarte îndepărtaţi care dau cîteodată aceeaşi reacţiune (febră tifoidă Gărtner), în timp ce microbi asemănători, pot să reacţioneze prin toate caracterele în mod cu totul diferit (Frankenhausen-Aertryek).

b) Că în aceeaşi maladie există adesea diferite feluri de microbi, dintre care numai un singur reprezentant arată reacţia caracteristică *(hog-holera)* şi, din contra, asociaţii microbiene de microbi intermediari pot să prezinte, cel puţin la început, seroreacţia microbului specific (febra tifoidă).

c) Culturile provenind direct din cazul de examinat, adesea nu aglutinează de loc sau mai puţin decît vechile culturi, în timp ce în alte forme de boale de care e vorba, aglutinarea e mai puternică la finele maladiei, alte ori aglutinarea e pronunţată numai la început.

d) Sînt maladii, probabil de origine animală, al căror micro
aglutinat de loc, sau foarte puţin, de serul respectiv (malad
Weil, oarecare cazuri de tifus).

e) Intre microbii lui Eberth şi *coli* este o serie de microbi
mediari, care cîteodată produc maladii particulare la om, altă c
găsesc asociaţi cu alţi microbi în diferite boale (tuberculoză,
tifoidă, boale septice, piemice, gangrenoase); mai cu seamă în
ultime cazuri, anume microbi, ca microbul lui Eberth, paratific
Gărtner, erau aglutinaţi de serul bolnavului şi deci pot fi lua
drept cauza principală a boalei. Rezultă din cele expuse, că
cercetări asupra intoxicaţiunilor cu cărnuri de animale atinse d
care boale infecţioase, merită toată atenţia.

H. *Bacilii dizenteriei*

Mai mulţi autori, între care Chantemesse, Widal,
gler, eu, Maggiora, Celli, Galli-Valerio, au des
dizenterie microbi aparţinând seriei intermediare. Mai mulţi r
descrişi de mine, mai ales microbi care se asemănau cu bacilu
dar imobili, producînd o reacţiune alcalină, asemănători cu *coli,*
rosul de spermă, menţionaţi în această lucrare, intră probabil în
bacililor dizenteriei.

In lucrarea mea asupra enterohepatitei supurate, am ară
nu numai dizenteria clasică, dar chiar acea boală tropică nu c
întotdeauna amibe şi că amibele nu prezintă caractere suficiente
a putea fi privite ca fiind cauzele esenţiale şi unice ale boalei

în urma lucrărilor lui Shiga, ale lui Kruse, Flexne
autorii sînt dispuşi a admite, pe lîngă o dizenterie bacteriană,
amibiană, distincţiune care nu este bazată decît pe prezenţa an
în oarecare cazuri de dizenterie tropică.

Dar cum aceste amibe nu se găsesc în multe din aceste din
cazuri şi cum acestea se găsesc cîteodată şi în dizenteria simpl
chiar fără dizenterie, această diviziune îmi pare a fi nefundată

In orice caz, noile cercetări asupra dizenteriei clasice, end
merită toată atenţia noastră.

28. Shiga a descris mai întîi în 1898, într-o epidemie de
terie din Japonia, un bastonaş, puţin mai gros decît bacilul tific,
polimorf sau aglutinat, imobil. E adevărat că în urmă, unii aut
găsit pe bacili rari cili. Ar fi deci posibil ca să fie mobili în oa
condiţiuni de cultură. Coloraţiunea este ca şi a bacilului tifi

într-un fel mult mai inegal. Pe gelatină, agar, cartof, Drigalsky, culturile sînt asemănătoare acelora ale bacilului tific ; produce puţin acid fără a coagula laptele, nu produce gaze. Mai tîrziu, reacţiunea devine alcalină. Nu produce indol, nu face să fermenteze manita, maltoza, zaharoza. Bacilul este aglutinat de serul bolnavului, însă aglutinaţia nu este nici constantă nici *foite,* 1 : 20 de exemplu. Se obţine aglutinaţie *foite* numai prin serul animalelor tratate prin microbi. Microbul şi toxinele sale sînt patogene pentru animalele de laborator, inoculaţiunea pe cale sanguină produce moartea în 1—3 zile, cu febră şi diaree. Pe cale subcutanată, produce o enterită acută pe cale peritoneală o peritonită şi nimic prin ingestiune. După injecţiunea unei mici cantităţi de microbi, organele interne sînt sterile, pe cînd o cantitate de mai multe ori mortală produce o septicemie.

29. Bacilul lui Flexner, găsit în Manila, se distinge de bacilul lui Shiga prin mobilitate maii pronunţată şi aglutinaţiunea sa mai puţin pronunţată prin serul animalului preparat cu bacilul lui Shiga. .

Produce indol şi fermentează manita, lactoza şi maltoza. Se vede că acest bacii corespunde bacilului pe care l-am găsit în oarecare cazuri de febră tifoidă. In consecinţă, oarecare autori, ca Martini, Lenz, Park, Castellani, consideră acest microb, ca şi pe bacilul lui Hiss şi al lui Strong, ca paradizenterici, mai puţin specifici decît Shiga.

Privind aceste rezultate mai de aproape, căpătăm impresiunea că bacilul lui Shiga aparţine sigur la seria intermediară şi că se deosebeşte puţin de diferitele varietăţi descrise de mine şi de alţii.

Cu toate că autorii afirmă că acest microb nu există decît în dizenterie, propriile mele cercetări m-au convins că se întîlnesc bacili avînd exact aceleaşi caractere, de asemenea în alte boale (febră tifoidă, enterite de diferite naturi la om şi la animale) şi numai aglutinaţia prin serul animalelor arată diferenţele în cea mai mare parte a cazurilor. Astfel, autorii vorbesc de bacili pseudodizenterici, care nu diferă de dizenterie (Shiga) decît prin mobilitatea lor, prin aglutinaţie, prin producţiunea de mai multă sau mai puţină aciditate şi printr-o- mai mică patogenitate. Aceşti microbi ar produce, după Kruse, stările dizenteriforme sporadice. Insă cum această aglutinaţie nu este caracteristică decît dacă se întrebuinţează serul animalelor, ea nu probează nimic în ceea ce priveşte raportul microbului cu organismul uman.

Îmi pare deci, că se impune o oarecare rezervă înainte de a declara bacilul lui Shiga şi mai ales pe al lui Flexner ca bacii al dizen-

teriei. Trebuie mai întîi să se stabilească bine prin cercetări
întinse, dacă în adevăr acest microb nu se găseşte în afară de
terie, trebuie determinate probele în ce priveşte mobilitatea şi
tinaţiunea prin serul convalescenţilor, care singure pot să ne con
asupra raportului bacilului de la cauză la efect; trebuie în fine,
identifice cu cea mai mare grijă bacilii provenind de la diferite
şi de la diferite epidemii şi trebuie să se stabilească bine limita
bilităţii acestor microbi, înainte de a ne pronunţa într-un mod

Rezumînd chestiunea, se poate zice că s-au găsit în boalele
terice mai întîi amibe, apoi autorii au căzut de acord pentru a
dizenteriile în amibiene şi bacilare, ceea ce după cercetările
nu este bine fondat, căci rolul dizenterigen al amibelor nu
probat de loc.

Chiar dizenteriile bacilare sînt multiple după autori. S-ar
găsi şi dizenterii endemice, produse de bacilul lui Shiga, care pa
constituie o varietate naturală a seriei intermediare, fiind în
de cauză la efect cu oarecare endemii de dizenterie.

In acelaşi timp, trebuie să afirm că nu prea cunosc caracter
tinctive sigure între microbul lui Shiga şi între anume microbi
de mine în oarecare asociaţiuni ale febrei tifoide.

Aglutinarea sa prin serul uman este foarte slabă, imobilita
este discutată (Birt şi Eckersley, Vedder şi Doval),
genitatea este aproape aceeaşi cu aceea a microbilor mei. O prob
mult, deşi nu absolută, pentru specificitatea bacilului lui Shiga
efectul bun al serului antidizenteric, constatat de mai mulţi autor

30. Microbii care s-au găsit în alte epidemii dizenterice s
cazuri sporadice sînt încă mai puţin caracteristici. Aglutinaţiune
destul de slabă prin serul uman respectiv nu probează rolu
patogen, ci arată numai influenţarea organismului prin dînşii şi r
lor cu anume microbi din seria intermediară ; caracterele lor, cu
geneza lor destul de slabă, sînt aceleaşi cu ale multor microb
crişi de mine şi de alţii, aparţinînd la seria intermediară. In
cinţă, autorii privesc aceşti microbi ca para şi pseudodizenterici

31. Bacilii dizenteriei viţeilor (Iensen). Bacili imobili, cu
ţiune polară, cresc ca bacilii *coli,* producînd dizenteria viţeilor
ingestie. Aceşti bacili, deşi descrişi în mod incomplet, par a se a
mult de bacilii dizenteriei omului. Sînt şi alte enterite necrozant
difterice la animale (difteria intestinală a lui Ribbert), produ
microbi din seria intermediară şi care prin anume caractere, pri
ducerea boalelor hemoragice, prin imobilitatea lor, prin colora

EXPLICAŢIUNEA STAMPEI

Stampa reprezintă cercul de dezvoltare al unor microbi,, printre care bacilul febrei tifoide şi *Coli communis.*

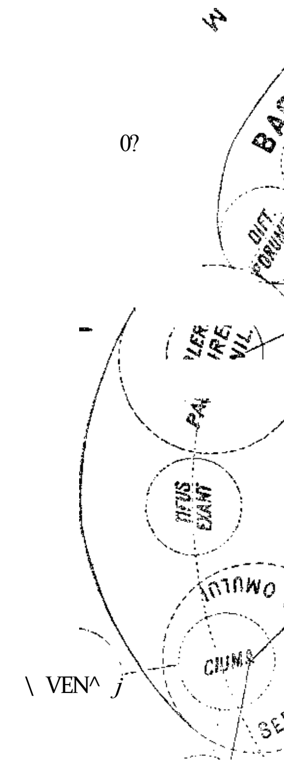
Acest oerc este împărţit în mobili şi imobili, tipul grupului mobil este al septicemiei hemoragice, împărţindu-se în pasteuirelloze şi septicemiile hemoragice ale omului cu bacilul ciumei.

Primul grup trece în microbii difteriei păsărilor şi de aici în al dizenteriei. Al doilea are legături cu microbi în afară de cercul mare de dezvoltare, anume cu *aerogeneş* şi cu bacilul ulcerului veneric. De altă parte septicemiile hemoragice ale omului sînt înrudite cu *coli* imobil şi cu varietăţile lui patogene, asemenea cu *Fecali alcaligeni,* cu microbii patogeni şi cu cili polari descrişi de mine. Aceşti din urmă trec în varietăţile nespecifice cu cili dispuşi în jurul microbilor (peritrichi), din care am descris asemenea o serie de forme patogene. De aceste forme se leagă grupul microbilor tiflei cu bacilul febrei tifoide şi cu paratificii. Un paratific se apropie de microbii amintiţi, pe cînd un alt paratific stă aproape şi este poate identic cu unii microbi ai infecţiunii sau intoxicaţiunii cu carne. Acest grup al intoxioaţiunii cu carne şi cu produse alimentare tipul Gărtner este identic cu un grup de microbi producînd boale sporadice şi epidemice la' animale domestice, a căror carne produce în parte infecţiunea omului.

De altă parte se leagă cu microbii altor boale la animale, care deşi foarte apropiaţi, totuşi se disting de grupul lui Gărtner, apropiindu-se mai mult de grupul bacilului *Coli communis* cu *paracoli* şi cu un grup de *coli* patogeni, oare sînt foarte apropiaţi de microbii enteiritelor sporadice şi de pseudodizenterie. Astfel se închide acest important ciclu de microbi înrudiţi prin serii intermediare şi prin diferite caractere, printre care am figurat în această stampă aglutinarea şi reacţionarea lor, pe care o produc în anume medii de cultură.

I

CERC



lor polară, prin creşterea lor pe diferite substanţe, se apropie şi de grupul septicemiilor hemoragice.

Considerînd că mai există alţi microbi ai seriei intermediare, ca bacilul *coli* imobil, care prin intermediul bacilului pestei şi al grupului septicemiei hemoragice a omului, se apropie de pasteurelloze, putem construi un cerc de microbi înrudiţi, cuprinzînd pasteurellozele,, microbii dizenteriei, ai infecţiunii cu carne şi ai boalelor analoge la animale, grupul febrei tifoide, grupul boalelor intermediare specifice sau banale, *coli communis, alcaligenes,* producînd boale banale şi asociaţii noi. Diferiţi microbi din acest cerc sînt încă înrudiţi cu microbii care nu sînt cuprinşi în acest cerc de dezvoltare. Am căutat prim planşa alăturată să arăt mai de aproape acest ciclu, precum şi diferitele legături ce există între diferiţii microbi care compun acest cichi cu microbi mai depărtaţi.

CONCLUZIUNI

Din această lucrare rezultă deci că microbii seriei intermediare trebuie să fie priviţi ca varietăţi naturale ale microbilor, care formează cu *coli* şi bacilul febrei tifoide o mare grupă avînd o rudenie pronunţată cu oarecare microbi ai septicemiilor hemoragice, cu care împreună, formează un ciclu de dezvoltare.

Diferiţi reprezentanţi ai acestei grupe determină un mare număr de boale umane şi animale, specifice sau nespecifice, de cea mai mare importanţă.

Afară de bacilii patogeni, în acest ciclu de dezvoltare trebuie admisă o mare cantitate de varietăţi nepatogene, saprofite, sau forme care numai prin asociaţiune cu alţi microbi devin patogene. Aceşti microbi există adesea în organism în acelaşi timp cu microbii patogeni specifici, aparţinînd aceleiaşi serii.

Aceşti microbi, chiar varietăţi nepatogene sau puţin patogene, pot să influenţeze organismul astfel ca să dea un ser aglutinant.

Microbii patogeni ai acestei serii, avînd caractere morfologice şi biologice foarte apropiate, formează grupe mai mici, care cuprind maladii specifice apropiate (tifice şi paratifiee, infecţiuni prin carne, dizenterice şi paradizenterice etc).

La limita acestor grupe specifice şi între ele, există microbi descoperiţi de mine, care determină mai multe boale sporadice sau nespecifice.

Caracterele morfologice şi biologice singure nu determină întotdeauna locul microbului. Astfel sînt microbii din infecţiunea prin cărnuri sau boala spontanee a animalelor, mai apropiaţi de bacilul febrei tifoide decît oarecare paratifici.

Mai ales bacilii zişi *paracoli* şi paradizenterici trec fără limită precisă în grupa lui *coli*, putînd chiar fi identificaţi cu oarecare *coli* patogeni. Se pare că este de cea mai mare importanţă ca să se studieze microbii care se găsesc la limita grupelor şi între grupele specifice. Mai ales prin cercetările mele am putut stabili aici grupe de microbi din această serie, care produc epidemii, avînd caracterele tifusului exantematic, alţi microbi, din aceeaşi serie, producînd boale banale sporadice, bronşite, pneumonii, enterite, mielite, septicemii hemoragice, la om şi la animale.

Am descris în fine, încă alte grupe din acest ciclu, a căror acţiune se limitează a produce asociaţiuni microbiene, schimbînd şi agravînd boala primitivă.

Studiul acestei serii constituie deci un cîmp vast de cercetări, destinate a elucida etiologia boalelor celor mai răspîndite ale omului şi animalelor, aducînd în acelaşi timp elemente preţioase pentru a le evita şi combate.

BIBLIOGRAFIE

1. Ehrenberg, *Die lniusionsthierchen*, Leipzig, 1838.
2. Ewart I. Cossar, *Bacterium termo. Proceedings oi the Roy.* Soc. *oi. London,* 1878.
3. Eberth, *Typhus abdomin.,* Virch. Arch., 1880.
4. Gaffky, *Aetiologie d. Abdominaltyphus.,* Mitt. d. k. Gesundheitsamtes, 1884.
5. Babeş, *Infections des muqueuses et de la peau.,* Journ. de l'Anatom., 1884, ian.
6. Rosenbach, *Microorg. bei d. Wundinîection d. Menschen.,* Wiesb., 1884.
7. Passet, *Microorg. d. eiter. Zellgew.,* Fortsch. der Med., 1885.
8. Cornil-Babeş, *Les bacteries,* 1885, 1886 şi 1890.
9. Escherich, *Darmbakterien,* Fortschr. der Med., 1885.
10. Salmon et Smith, Hogcholera Raports of the Bur. of anim. Ind., 1885—91.
11. Huepjpe, *Septic, haemorrhag.,* Beri. Klin. Woch., 1886, nr. 44.
12. Kartulis, *AetioL d. Dysenterie in Aegypten,* Virch. Arch., 1886, 105.
13. Gărtner, *Bac. enteritidis,* Korespond. d. Allg. ărztl. Ver. Tniir., 1888.
14. Babeş-Oprescu, *Typhus exanthematique, Arm.* de l'Inst. Pasteur, 1889.
15. Weichselbaum, O'sterr. Sanitătswesen., 1889. (Bac. aquat. I—IV).
16. Babeş, *Die haemorrhagischen Infectionen des Menschen,* Congr. Internat. London, 1890.
17. Babeş, *Varietăten d. Typhusbacillus,* Ztsch. f. Hyg., 1890.
18. Loffler, *Tauben-Dyphterie,* Mitt. a. d. k. Gesundheitsa. 2.
19. Babeş şi Puşeariu, *Taubendyphterie*, Zeitsch. f. Inf., B—d. 8.
20. Loffler, *Măusetyphus,* Centr. f. Bakt., 11.129.
21. Levandowsky, *Coli immobilis,* D. med. Woch., 1890.
22. Losner, Arb. a. d. k. Gesundheitsamt, v. 11.2. *Pseudotyphusbaciilen.*
23. Massea, *B coli mobilis,* Rev. d'higiena, 1890.
24. Jensen, *Kălberruhr,* Baumgartens Iahrber, 1892, 308.

25. Pansini, Rif. medica *(Bac. pseudo typhosus),* 1893.
26. V. Ermenghem, *Bacille de Morseele,* Trav. Labor. d'Hyg. de Gand, 1
27. Gaffky şi Paak, Arbeiten d. k. Gesundh. 6.2.
28. Petruschky, *B. iaecalis alcalig.,* Centr. f. Bact. 19.
29. Babeş-Zigura, *Enterohepatite suppuree,* Arch. de med. exp., 1894.
30. Acnard şi Benzaude, Bull. de la Societe med. des hopdt., 1896.
31. Basenau, *Fleischvergiitungen,* Arch. f. Hyg., 1898, 32.
32. Scholl mü ller, *Parathyphus,* Deutsch. med. Woch., 1900.
33. Kruse, *Die Ruhr als Volkskrankheit,* Deutsche med. Woch., 1900—40.
34. Shiga, *Erreger der Dys. in Japan,* Deut. med. Woch., 1901, 43—45; *Schut gegen Dysenterie,* D. med. Woch., 1903 ; *Priorităt d. Ent. d. Bac. Serotherapie bei Dysenterie,* D. med. Woch., 7, 1903.
35. Flexner, *The aetiology of tropical Dysent.*, Centr. f. Bact., 1900, 281.
36. Brion şi Rayser, Munch. med. Woch., 1902.
37. Lentz, *Vergi. Unters. iib. Ruhrbazillen,* 1903.
38. Tuttle, *Paratyphoid infec,* Proc. of the New York pat. Soc. III, Dec
39. Consternale, *Typhus exanthem.,* E. med. du Nord. VII, Dec, 1903.
40. Conradi-Drigalsky-16rgeus, *Eine unter d. Bilde* d. *Typhus verl Epidemie,* Zeitschr. f. Hygiene, 1903, 42.
41. Kayser, *Paratyphus,* Centrbl. f. Bakt., t. 35.
42. Lentz, *Diiierenzirung des Shiga-Kruseschen und des Flexner'schen* Zeitschr. f. Hyg. ,1903, B—d 43.
43. Trautmann, *Dusseldorfer Fîeischvergiitung und Paratyphusgruppe,* f. Hygiene, 1903.
44. Babeş, *Intoxicaţiune prin carne şi microbi din seria intermediară,* Acad 1905, 3 iunie ; Acad. de med. Paris, 3 oct., 1905.
45. Park, Woric *evit the colon bacillus.*
46. Birt şi Eckersley, *The ilag. oi. Dys. bac,* Journ. of. the army med.
47. Porcile, *Diiierenzialdiagnose zwischen Typhus und Typhusähnlichen B* Zeitschr. f. Hyg., 1905.
48. Liidke, *Baziilăre Dysenterie,* Centrbl. fur Bakt., 1906, 1. 40,3,

O EPIDEMIE CU CARACTERELE TIFUSULUI EXANTEMATIC LA MĂRĂŞEŞTI

Se ştie că pînă în prezent încă nu s-a putut descoperi adevăratul agent patogen al tifusului exantematic, diferiţi autori au descris ca atare mai multe microorganisme izolate din diferite cazuri de tifus.

Astfel Hlava în 1888 a crezut că a găsit agentul patogen al acestei maladii în nişte bacterii dispuse în lanţ şi numite de el *Streptobaciîlus* / Thoinot şi Calmette — în nişte corpuri filamentoase, Lewasehew — într-un mic organism rotunjit şi ciliat; Dubief şi Brtihl, în nişte mici diplococi izolaţi din căile aeriene; L. Wilson şi M. Chowning în 1902, şi apoi I. F. Anderson în 1903, studiind în statul Montana boala numită *spotted fever* sau *tick iever* care ca simptomatologie se aseamănă întrucîtva cu tifusul exantematic, au găsit în sîngele bolnavilor un parazit endoglobular, numit mai tîrziu de Manşon, *Piroplasma hominis,* şi care se aseamănă mult cu piroplasma descoperită de unul dintre noi în 1888 la hemoglobinuria boilor şi găsită apoi şi de Smith în febra de Texas *(Babesia bovis, Apiosoma* sau *Pirosoma* sau *Piroplasma bigeminum* Smith).

Dar această maladie pare a fi cu totul alta decît tifusul exantematic şi se deosebeşte de acesta prin faptul că e sezonieră (martie-iulie) şi nu epidemică; că e localizată, necontagioasă direct şi se observă la oamenii care au suferit înţepături de tăuni *(Dermacentor reticulatus).* Apoi ea are o incubaţie foarte scurtă, un mers rapid şi lipsă de simptome nervoase, iar erupţia apare întîi la încheieturile pumnului şi ale gleznei, apoi la restul membrelor, pe frunte, spinare, piept şi în fine pe abdomen. De altfel, legătura boalei *spotted fever* cu o piroplasma nu este de fel sigură, şi anume Blanchard se îndoieşte mult de această etiologie.

In 1903, dr. E. Gotschlich a descris de asemenea un f
piroplasma găsită de el în sîngele bolnavilor de tifus exantematic.
parazit pare a fi unul şi acelaşi cu cele precedente descris
Wilson, Chowning şi Anderson, Pe de altă parte şi ma
observată de el se aseamănă mai mult cu *spotted fever* decît cu ti
exantematic. într-adevăr, ea pare a nu fi contagioasă, căci
schlich a observat-o sub formă de epidemii numai la oamenii
locuiesc în case murdare ca de exemplu închisorile, unde sînt
păduchi de lemn, presupuşi agenţi intermediari ,de transmisiune
cînd în case particulare curate, niciodată n-a constatat vreo con
nare în anturajul bolnavilor.

Unul din noi, a găsit în mai multe epidemii cu caracterul tifu
exantematic, microbi din grupul tifoideelor (paratifici), asociaţi de
ori cu microbi ai lui Pfeiiffer, afirmînd că sub numele de tifus
tematic se cuprind diferite boli cu o etiologie diferită[1]).

In fine, Slatine-anu şi Gălăşescu[2]) au descris într-o
demie de tifus exantematic nişte corpusculi bănuiţi ca fiind parazi
globulele albe, pe care însă noi nu i-am putut constata în ac
epidemie, căci corpusculii cromatici care se găsesc cîteodată în
cocite, n-au caracterele unor paraziţi.

In fine, Yăger a descris în maladia lui Weil, care ca simpt
tologie se aseamănă cu tifusul exantematic, un proteu numit d
Proteus fluorgscens).* Dar această maladie, după cum vom vedea
jos, pare a fi cu totul alta decît tifusul exantematic.

Aşadar, dată fiind marea divergenţă în constatările bacteriol
şi dat fiind numărul autorilor care au obţinut rezultate neg
chestiunea e încă departe de a fi rezolvată. Noi am avut ocaziune
studiem în anul 1905 o epidemie de tifus exantematic importat la
în ţară din Bucovina. Această epidetaiie e foarte bine descrisă î
interesantă lucrare a d-lui doctor D. Galian (Mărăşeşti)[4]). In
crarea de faţă noi expunem rezultatul cercetărilor noastre micr
logice asupra mai multor cazuri de tifus exantematic provenind
această epidemie.

In vara anului 1905, izbucneşte la Mărăşeşti, printre muncitor
cîmp, o epidemie de tifus exantematic.

[1]) V. Babeş et G. Robin, *Les epidemies associees,* S©mâine Medicale, 1901 (
[2]) Revista ştiinţeloir medicale, 1906 ; Zeiits-cbrift f. Hyg. u. Inf. 12 B, 1892 (
*) Zeitschrift f. Hyg. u. Ini, 1892, B. 12 (N. A.).
[4]) Dr. Galian (Mărăişeişti), *Epidemia de tifus exantematic de la Mă*
(Putna) din anul 1905, Focşani, 1906 (N. A.).

Bolnavii, 27 la număr, toţi din Bucovina, de profesiune muncitori de ciîmp, au fost atinşi de maladie în mod brusc. Simptomele ce s-au succedat au fost: febră înaltă continuă, remitentă, prostraţie, stupoare, sudori şi apoi în a 5—7-a zi, o erupţiune exantematică avînd o durată de 3—5 zile şi în fine spre a 10-a zi de boală, mici extravazate sanguine de aceeaşi durată. Mortalitatea boalei a fost de 3 din 27, adică 11%.

De la bolnavii A. Martiniuc, N. Baransici, F. Mocanu şi V. Sanduleac, cînd ei se aflau în plină perioadă de erupţiune, am extras din vena mediană cefalică cîte 10 ce sînge şi l-am însămînţat în baloane cu bulion, iar o mică cantitate din acest sînge l-am însămînţat pe ser şi agar.

De la alţi 4 bolnavi şi anume V. Graronsy, Davieliuc, I. Pasancii şi P. Volinc, am luat sînge numai de la pulpa degetului pentru studiul bacterioscopic direct şi pentru serodiagnostic. De la bolnava V. Sanduleac, la care fusese diagnosticat un abces pulmonar, am luat în tuburi sterile sputa purulentă din care am făcut frotiuri pe lame, însămînţări în tuburi şi plăci cu agar, şi inoculări la animale.

După 24 de ore la temperatura ambiantă (26—27°), pe toate mediile însămînţate cu sînge a crescut o bacterie care, după caracterele morfologice şi biologice, aparţine grupului proteilor, semănînd în special cu proteul descris în 1892 de Yăger în maladia lui Weil, sub numele de *bacillus Proteus fluorescens* [1]), cît şi mai mult încă cu proteul patogen la peşti, descris de unul din noi, împreună cu P. Riegler, într-o maladie a peştilor în anul 1904, sub numele de *Piscicidus versicolor*[2]). In tuburile şi plăcile însămînţate cu sputa purulentă de la bolnava V. Sanduleac a crescut aceeaşi bacterie pe lîngă stafilococi şi alte bacterii.

Pentru .înlesnirea comparaţiunii 'între bacterii, atît între ele, cît şi cu alţi diferiţi protei, a se vedea tabelele alăturate comparative, în ce priveşte însuşirile lor morfologice şi biologice, paralel cu o serie întreagă de protei izolaţi de C. Klieneberg şi alţi autori de la diferite cazuri la om. (Otite, mastoidite, peritonite, abcese etc.)[3])

Examinînd lamele cu siînge luat de la bolnavi, am găsit, deşi în cantitate mică, o bacterie foarte scurtă şi mai colorată la capete, avînd aspectul unui diplococ cu grosime de 0,4—0,6 \x, uneori capsulat. Această bacterie nu ia Gram.

<) Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., 1892, B. 12 (N. A.).
[2]) V. Babeş şi P. Riegler, Centralb. 7. Bakt., 1905 (N. A.).
[3]) C Klieneberger, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1907 (N. A.).

în frotiurile din spută, de asemenea s-a găsit o bacterie cu a aspect, dar ceva mai lungă. Sîngele bolnavilor nu aglutinează b tific, paratificul A şi B, şi nici proteul izolat din sînge.

Din cele expuse pînă aci, relativ la epidemia de la Mărăşeş poate vedea că în toate cazurile examinate la începutul boalei plină erupţie exantematică, s-a găsit în sînge, iar la unul din şi în spută, unul şi acelaşi microb — un proteu — ce dintre p izolaţi de la om, seamănă în special cu cel descris de Yăger î ladia lui Weil.

Dar această din urmă maladie se aseamănă cu aceea de la şeşti nu numai bacteriologiceşte, ci şi eliniceşte, mai ales în ca fără icter, cu toate că şi la Mărăşeşti unii bolnavi prezentau o c subicterică a conjunctivelor.

Pe de altă parte, maladia lui Weil se aseamănă cliniceşte, a boala descrisă de Mtiller sub numele de *Schlaumfieber* (feb mocirlă) — produsă şi ea, după părerea lui Kruse (vezi Flu *Die Microorganismen)* de o specie asemănătoare de protei — cît tifusul exantematic. Diferenţa n-ar conta iarăşi decît în icteru maladia lui Weil, care însă s-a observat şi la unele cazuri di demia de *Schlaumfieber.* La rîndul lor, *Schlaumfieber* şi tifus e matic se aseamănă atît de mult, încît după părerea lui Mtille n-ar diferi decît printr-o benignitate mult mai mare a acestei de mocirlă[1]) (mortalitatea î% faţă cu 15% a tifusului exanter şi printr-o contagiozitate mai mare.

Tifus exantematic	Maladia lui Weil	*Schlaumfieber*	Epidemi de la Mărăşeş
început brusc cu frisoane repetate Febră înaltă (41°) continuă remitentă Greaţă, vărsături, consti-^ Paţie, rar diaree	Idem	Idem	Idem
Intre a 5-6-a zi, erupţie exantem, începînd de la abdomen şi întinzîndu-se peste tot	Aceeaşi erupţiune şi icter care însă nu este absolut constant	Aceeaşi erupţie fără icter; uneori s-a observat şi icter.	Aceeaşi erup ori deşi foa o uşoară subicterică junctivelor
Pe la a 7-a zi delir	Idem	Idem	Idem
Pe la a 10-a zi, peteşii	Nu se observă peteşii	Prezintă peteşii	
Prostraţie, stupoare	Idem	Idem	
Mortalitatea 10-20%	15%	1%	11%

[1]J Miinchen med. Woch., 1894 (N. A.).

Pentru şi mai multă claritate şi înlesnirea comparaţiunii, dăm aci un scurt tablou sinoptic al numitelor maladii, paralel cu epidemia de la Mărăşeşti.

Din cele expuse se vede că din punctul de vedere simptomatologie, epidemia de la Mărăşeşti se poate asemăna atît cu tifusul exantematic cît şi cu *Schlaumfieber* şi cu maladia lui Weil, iar din punctul de vedere bacteriologic cu epidemia de boala lui Weil, descrisă de Yăger. In fine, bacilul izolat de noi seamănă foarte mult cu proteul *Piscicidus versicolor,* găsit de Babeş şi Riegler într-o epidemie de peşti, la Herăstrău. Deosebirea principală între aceşti bacili este însă că bacilul de la Mărăşeşti nu este patogen pentru peşti, crapi şi caracude, pentru care *Piscicidus versicolor* este de cea mai mare virulenţă.

Infecţiunile cu protei nu ^înt tratate complet în literatură sau sînt tratate contradictoriu.

După cercetările noastre (Cornil-Babeş, *Les Bacteries,* 1885) proteii sînt foarte frecvenţi în diferitele boli infecţioase, mai cu seamă în bronşite, hepatite, pancreatite, enterite, angiocolite, cistite, nefrite, în chiste conjunctivale, precum şi în bronhii normale etc. ; asemenea există multe asociaţiuni bacteriene datorite proteilor. In numeroase cazuri, proteii găsiţi în numitele boli erau singurii microbi găsiţi, fiind localizaţi în organele bolnave şi distingîndu-se de obicei de proteul vulgar printr-o creştere şi o lichefacţie mai repede şi printr-o virulenţă mult mai mare pentru animale.

Aceşti protei sînt atît de frecvenţi încît ar merita un studiu foarte amănunţit. Rolul lor în boli nu este încă bine determinat, căci, nu prezintă — sau numai în grad mic — raporturi specifice cu organismul bolnav, producînd aglutinare şi o reacţiune specifică puţin caracteristică.

Totuşi frecvenţa lor, sediul lor, şi de multe ori prezenţa lor exclusivă în organele bolnave, indică importanţa lor pentru procesele respective.

Este curios şi greu de explicat cum alţi autori privesc bolile cu protei şi mai cu seamă cele generale, ca rarităţi. Nu putem explica această divergenţă, decît prin faptul că nici pînă astăzi examenul bacteriologic sistematic al cadavrelor nu este practicat în străinătate.

De atunci, au fost descrişi în literatură, ca agenţi patogeni bine caracterizaţi la animale şi oameni, următoarele specii : *Proteus vulgaris, Proteus piscicidus agilis* al lui Siber, *Proteus fluorescens* de Yăger, bacilul lui Wyss, *Proteus piscicidus versicolor* de V. Babeş şi P. Riegler şi o serie de protei izolaţi de Reienebeyer în

Caracterele	**B. Proteus fluorescens Yăger**	**Bacii izolat din epidemie de la Mărăşeşti**	**Proteus piscicidus versicolor Dr. Babeş şi Riegîer**	
în culturi Pe agar	**Colonii rotunde, uşor bombate, albe-găîbui pe suprafaţă. în lichidul de condensaţie depozit alb. Cultura dă o fluorescentă verzuie**	**Idem**	**Idem**	**Un stra întinc duce centă punct rului supra**
Pe cartof	**Strat gros la început gălbui, apoi gros ca plumbul**	**Idem**	**Strat alb-roşietic apoi brun-cafeniu**	**Strat a**
Pe gelatină	**Uneori lichefiază gelatiba, alteori nu**	**Lichefiază gelatina foarte încet (25-45 zile)**	**Idem**	**Prin în produ factiu deaur**
Temperatura optimă		**22-37***		
Aspectul microscopic : în culturi : Mărimea şi forma. Mobilitate. Spori şi capsule. Colorare cu Gram.	**Are aspectul de micrococi în colonii izolate. în lichidul de condensaţie bacilii au mărimi variabile de la coci pînă la filamente. Nu ia Gram. Coloraţie bipolară. Mobil. Are cili foarte numeroşi. N-are spori.**	**Idem**	**Lipseşte forma în micrococi**	**Baston bile f Gran**
în sînge	**Aspect de micrococi sau bacili scurţi cu coloraţia bipolară**	**Idem**	**Idem**	
Virulenţa culturilor	**Omoară în 5 — 15 zile şoareci inoculaţi subcutanat cu 1/10 cc. Cultură în bulion. Bacili abundenţi în organe, adunaţi în grămezi**	**Inoculat la iepure, cobai şi şoareci subcutanat, intravenos sau intraperitoneal, toate animalele au sucombat de la 2—3 septembrie, avînd bacili abundenţi în organe şi sînge.**	**Omoară în 6 zile inoculat sub piele cu 1/8 cc cultură în bulion şi în 3 zile şoarecii inoculaţi cu 1/4 cc cultură Omoară în 48-62 ore peştii inoculaţi în muşchi cu 1/2 cc emulsie de cultură pe agar**	
Cultura în bulion	**Tulburare pronunţată, depozit la fund**	**Idem**	**Idem**	**Tulbur nunţa fund**
Nitrit Indol		**O Nu dă indol**		**O +**
Ser Lapte	**Peptonizează Coagulează după a 7-a Coagulul nu se redizolvă**	**Peptonizează Nu coagulează Laptele devine cam brun. Sediment puţin.**		**Pepton Modific brun dime**
Agar cu glucoza Formare de gaze	**Fermentează**	**Nu fermentează Cultura degajează miros de putrefacţiune**		

afecţiuni locale sau generale. La aceştia, s-ar putea adăuga poate şi proteul izolat la Koln de Ciaplewsky, deşi el este foarte răspîndit şi ca saprofit.

De altfel cum am zis, sînt privite ca rarităţi bolile generale produse de protei. Ca sigure se pot considera pe lîngă cazurile lui Babeş, cazurile comunicate de Iohmann, Bertelsmann şi Nan, Lenhartz, Sichottmuller şi probabil cazul S al lui Klieneberger (spondilita tuberculoasă). In ceea ce priveşte proteul *fluorescens* a lui Yăger, descris în maladia lui Weil, patogenitatea lui pentru om nu este lipsită de obiecţiuni ; de altfel nici această maladie nu poate fi considerată ca o entitate etiologică şi numai ca una simptomatologică.

în ceea ce priveşte infecţiunile locale cu protei, literatura posedă cazuri de infecţiune cu : *Proteus vulgaris, Proteus mirabilis* (deşi au diferenţe foarte mici, pe diferite medii de cultură) şi cu alţi protei descrişi de Klieneberger.

în tot cazul, epidemia de la Mărăşeşti cu unul şi acelaşi proteu în sînge în timpul vieţii, precum şi cultivat din mucus, din fecale, din organele din cadavru, merită toată atenţiunea, cu atît mai mult cu cît boala, foarte contagioasă, se manifestase cu semnele tifusului exantematic. Semne clinice, prin care această boală s-ar putea deosebi de tifus exantematic, nu s-au putut găsi. Unica deosebire era faptul că în tifusul exantematic, sîngele este de regulă steril, pe cînd aici conţinea în toate cazurile acelaşi bacii.

Acest caz ne întăreşte şi mai mult în convingerea că sub numele de tifus exantematic trec mai multe boli infecţioase cu un mers asemănător şi cu erupţiuni eritematoase, avînd însă o etiologie deosebită-, reamintim pentru aceasta cazul descris de Babeş-Oprescu în Analele Inst. Pasteur, în anul 1902, precum şi epidemiile de la marginea capitalei la ţigani, din anii 1902—1903 descrise în Semaine Medicale de Babeş-Robin[1]) ; neapărat că cele ai multe cazuri de tifus exantematic sînt cauzate de un virus necunoscut încă, prezentând însă frecvente asociaţiuni microbiene.

OBSERVATIUNÎ ASUPRA CAPSULELOR SUPRARENALE

Capsulele suprarenale sînt organe din cele mai importante ale omuîlui, despre care însă pînă în timpul din urmă nu se ştia aproape nimic. Sînt glande cu secreţiuni interne. Atare glande, stabilite mai cu seamă de Brown-Sequard, au funcţiuni importante, mai cu seamă în ce priveşte nutriţiunea diferitelor ţesuturi, echilibrul alimentar şi apărarea organismului împotriva substanţelor toxice elaborate de organism şi împotriva microbilor.

Funcţiunea capsulelor suprarenale este atît de importantă, încît dacă unui animal i se scot aceste glande, animalul moare peste cîteva ore, pe Cînd alte organe mult mai mari şi cu funcţiune importantă cunoscută pot fi scoase, fără ca animalul să moară.

Este deci de cea mai mare importanţă să cunoaştem bine aceste organe şi să căutăm a studia anatomia şi patologia acestor organe pentru a putea stabili, ce anume leziuni ale capsulelor pot da naştere la anume boale sau simptome.

Nu voi insista asupra anatomiei şi histologiei cunoscute a capsulelor, ci numai asupra unor constatări noi făcute de mine, şi numai întrucît acestea pot contribui a explica funcţiunea normală şi patologică a acestor organe. Ţin să menţionez că am fost ajutat, mai cu seamă în ce priveşte literatura şi pregătirea materialului de studiu, de dl. dr. Aurel Stamatiade.

OBSERVAŢIUNI ASUPRA ANATOMIEI CAPSULELOR SUPRARENALE

Capsulele suprarenale sînt aşezate ca şi două căciuli turtite, deasupra celor doi rinichi, avînd, la omul adult, o greutate de cîte 5—7 grame ; ele au o parte convexă superioară şi una concavă inferioară,

pe unde intră vasele şi nervii. In jurul capsulei există de obicei î
grăunţe mici formate de substanţă capsulară.

Intr-o secţiune a capsulei se văd de obicei 3 feluri de substa
Cea mai întinsă este substanţa corticală gălbuie, apoi vine un s
brun închis şi în fine o substanţă albă, centrală. Autorii confu
mult aceste substanţe. înainte de toate trebuie stabilit că substa
corticală e foarte variată. Poate să fie abundentă, galbenă, portoc
şi tare, poate din contra să fie subţire, brunatră, flască, sau în f
marmorată cu grăunţe galbene pe un fond cenuşiu. Există multe
ceri între cele 3 tipuri, care au importanţa lor. Stratul brun nu
decît stratul profund al substanţei corticale.

Substanţa medulară nu se găseşte pe toate secţiunile capsulei,
de obicei, numai sub forma unor focare mici de-a lungul venei.

O parte din substanţa albă e formată de musculatura extrem
groasă a venei centrale, şi numai o parte, din substanţa medulară.

Limita între substanţa medulară şi corticală e rareori precisă,
obicei părţi din substanţa corticală se detaşează şi formează n
insule şi reţele în mijlocul substanţei medulare.

Din cauza limitei neregulate între straturi şi din cauza lip
substanţei albe în anumite secţiuni, unii autori descriu drept substa
medulară, stratul negru, care însă nu este decît stratul profund
substanţei corticale.

HISTOLOGIA NORMALĂ A CAPSULELOR SUPRARENALE

Organul e învelit de un strat fibros în care am putut constata
elemente musculare mai mult sau mai puţin abundente.

Această capsulă are o structură lamelară, de o grosime difer
Putem distinge bine două feluri de capsule : organe cu o caps
subţire şi altele cu o capsulă groasă. Ea devine şi mai groasă,
anumite stări patologice ; însă chiar o capsulă îndoit de groasă de
una subţire, intră încă în limitele fiziologice.

Spre stratul glomerular, capsula devine ceva mai bogată în
lule fixe şi tocmai aci e locul unde se manifestă de multe ori o i
taţiune mai mare a ţesutului interstiţial.

Straturile corticale. Distingem 3 straturi : cel glomerular, cel t
becular şi cel reticulat.

1. *Stratul glomerular,* mult mai subţire ca cel trabecular — po
de 3—4 ori — diferă puţin de acesta, mai cu seamă că grupele celul

sînt mai mult rotunjite decît în fîşii. N-am putut vedea o deosebire între celulele acestor straturi ; şi aci celulele sînt mai mult poligonale, triunghiulare, cu protoplasma puţin spongioasă, cu nucleu rotund, mare ,veziculos, cu nucleol >şi fără a forma un lumen precis ; şi aceste celule de multe ori sînt pline de grăsime. Unii autori afirmă că acest strat ar fi mai pigmentat şi fără grăsime, ceea ce deci nu corespunde faptelor ; sînt chiar cazuri unde numai stratul glomerular conţine grăsime.

Grăsimea aceasta, care se colorează bine, mai cu seamă cu Scharlach, primind o coloraţiune mai intensă şi mai purpurie decît grăsimea ordinară, se poate admirabil studia pe preparate colorate cu Scharlach-hematoxilină. Se găseşte în celule sub forma unor grăunţe mici, nucleul rămînînd în mijlocul celulei, apoi picăturile confluează, pînă ce nu se mai vede decît o masă roşie grăsoasă, avînd în mijlocul ei nucleul. Grăsimea e compusă în cea mai mare parte din lecitină.

în acest stadiu de îngrămădire, de multe ori grăsimea este înlocuită cu cristale ; în locul ei se găsesc cristale ascuţite, cîteodată grupate în evantaie gălbui ; cîteodată grăsimea devine şi mai abundentă, confluează mai multe celule şi dispare chiar şi nucleul, formîndu-se mase mari de cristale.

în multe cazuri, am găsit grăsimea limitată în acest strat glomerular. Am văzut că această grăsime nu e o grăsime ordinară, chiar cristalele nu sînt cristale ordinare de acizi graşi ; chiar culoarea galbenă închis a acestei grăsimi ne atrage atenţia, aşa încît trebuie să vorbim aci de o grăsime particular colorată, precum există spre exemplu în corpul galben şi în celulele nervoase. E adevărat că culoarea aceasta portocalie nu e întotdeauna foarte pronunţată, cu toate acestea din cele amintite credem a fi în drept de a vorbi de un lipocrom, considerînd că lipocromul nu e altceva decît un colorant, care dizolvîndu-se în anume grăsimi, dă o culoare particulară.

Grăsimea, întocmai ca şi în celulele nervoase, dispărînd, poate lăsa în urma sa o substanţă sub formă de grăunţe fine, colorată, mai mult brună, care nu ne mai dă reacţia grăsimii, sau o dă într-un mod mai puţin pronunţat. în adevăr, am putut constata în mai multe cazuri, că atare granulaţiuni se mai colorează cu Scharlach în roşu închis şi mai tîrziu îşi mai păstrează numai culoarea lor brună primitivă, care se vede şi fără coloraţie.

Această tranSformaţiune se poate produce şi în stratul glomerular şi trabecular, dar e mai pronunţată în stratul reticulat; aşa încît am putut stabili că cea mai mare parte a pigmentului din stratul reticulat

şi în genere din capsula suprarenală, provine dintr-o astfel de
formaţiune a grăsimii, fiind de natura lipocromului.

2. *Stratul trabecular.* Celulele acestui strat sînt de asemenea
cărcate eu grăsime şi de multe ori se observă cazuri unde n
stratul trabecular conţine grăsime, pe cînd aceasta lipsea din s
glomerular şi cel reticulat.

Trebuie să observăm o mare variaţiune în ce priveşte structu
compoziţia stratului trabecular. E un lucru foarte comun ca ac
substanţă să fie foarte redusă, adică trabeculii să fie foarte subţiri
celule mici, cu granulaţiuni fine, cu celule veziculoase, cu nucleu
şi colorat, am putea spune într-o stare embrionară sau poate şi
fică, neconţinînd grăsime, sau conţinînd foarte puţină ; însă, pe
aceste părţi micşorate ,există şi o cantitate de noduli cu totul iz
sau în legătură cu anume trabeculi, şi aceşti noduli au celule m
cîteodată excesiv de mari, spumoase, cu nucleu mare (veziculos
conţinînd de multe ori cantităţi mari de grăsime. în aceste ca
substanţa trabeculară fundamentală a devenit embrionară, sau a r
embrionară de la început, sau s-a atrofiat, şi, poate din cauză că
funcţionat bine, a fost în mare parte înlocuită printr-o substanţă
beculară secundară, sub formă de noduli cu celule hipertrofice, c
funcţiune mai energică.

3. *Stratul reticulat* are aproape aceeaşi structură ca cel tr
cular, însă cu trabeculii în comunicaţiune reticulară constituind
reticul ce conţine celule asemănătoare cu cele trabeculare ; difer
este mai cu seamă pigmentaţiunea foarte frecventă a acestor ce
din stratul reticulat. Acest pigment provine, cum am văzut, din l
crom ; aşa se vede că acest strat, care e înconjurat de o reţea la
venoasă, are un rol mai activ, căci acolo se găsesc toate trec
între grăsime, lipocrom şi pigment; aşa încît s-ar putea prea bine
substanţa grasă să se descarce în vine în acest strat, rămînînd în
lule numai puţin pigment, tocmai de natura lipocromului. într-ade
dispoziţiunea venoasă arată că secreţiunea internă a organului tre
să se producă mai cu seamă aci, precum şi în substanţa medul
produsele stratului reticulat fiind altele decît acelea ale substa
medulare ; cred a nu mă înşela, presupunînd că arterele, nutrind
tensiv celulele straturilor glomerular şi trabecular, fac să se prep
aci o cantitate mare de grăsime, care apoi trece în stratul reticu
unde e secretată în vene largi cu pereţi subţiri, servind ca un fel
canal excretor. Credem deci, că o îngroşare, o scleroză a ţesut

interstiţial în această regiune, trebuie să aibă o însemnătate particulară, modificând sau împiedicând această secreţiune.

Stratul reticulat e de o grosime foarte variată, ceea ce depinde însă mai mult de ţesutul conjunctiv şi de vasele care de asemenea au un volum foarte variat, ţesutul conjunctiv fiind mai gros decît celelalte straturi, şi devenind uşor, patologic (edemaţiat, scleros sau hialin).

Substanţa medulară are o structură întotdeauna cu fotul deosebită de stratul reticulat. Pe cînd diferitele straturi ale substanţei corticale sînt în legătură intimă, fiind de aceeaşi natură, substanţa medulară e cu totul deosebită, provenind fără îndoială dintr-un alt strat embrionar. Avem impresia că ţesutul acestei substanţe, fiind într-o legătură strânsă cu vena, pătrunde în interiorul capsulei de-a lungul venei, sau împreună cu vasele, nervii etc, care comunică cu hilul organului, într-adevăr, am putut constata şi în jurul hilului traiecte de substanţă medulară şi corticală.

Acest ţesut medular e în raport mai intim şi cu ţesutul conjunctiv şi cu simpaticul, decît substanţa corticală ; totuşi nu găsim totdeauna o limită precisă între cele două substanţe, nu că ar trece una într-alta, însă întotdeauna găsim prelungiri ale stratului reticulat pătrunzînd în substanţa medulară, sau reţele medulare în stratul reticulat; însă sub microscop, găsim o limită precisă între părţile medulare şi reticulate, aşa încît se explică confuziunea autorilor oare nu ştiu a delimita aceste straturi.

Lucrul devine cu atît mai complicat, cu cît întotdeauna există insule mici de tot sau mai mari pînă la mărimea macroscopică, de ţesut trabecular în mijlocul substanţei .medulare şi mai cu seamă în jurul arterelor şi venelor. Nu este chiar uşor de tot a deosebi toate aceste elemente, aşa încît există puţini autori care să fi recunoscut în toată întinderea sa, acest amestec al diferitelor straturi în centrul organului. Numai metoda de coiloraţiune cu Scharlach-hematoxilină ne dă un tablou absolut clar de aceste raporturi. Faţă de această stare obişnuită, cazurile cu o linie precisă de demarcaţiune între straturile reticulate şi substanţa medulară, sînt relativ rare la om; autorii au confundat aceste straturi, şi din cauză că substanţa medulară se găseşte macerată după moarte, sau cu hemoragii, sau strivită prin manipularea scoaterii organului, încît în majoritatea cazurilor nici nu se deosebeşte sub microscop substanţa medulară ca un ţesut deosebit, ci în locul ei vedem insule şi reţele ale stratului trabecular, ajunse în centrul organului.

La animale însă, şi chiar la om, în cazuri de o conservare b
ne putem convinge că substanţa medulară formează nişte reţele
celule mai mici ca cele corticale, cu protoplasma nespongioasă, c
nucleu foarte închis colorat, protoplasma nu conţine decît urme
pigment şi numai urme de substanţă colorabilă prin Scharlach, a
numai la periferia unor vacuole fine din interiorul celulelor, forn
sfere în jurul vaselor. Ceea ce e important în substanţa medular
raportul celulelor sale cu venele lacunare din substanţa medula
dacă venele acestea sînt dilatate, atunci ne putem da seama că c
lele medulare formează un fel de periteliu în jurul acestor vene,
încît forma şi mărimea reţelelor celulare medulare, sînt determinat
dispoziţia şi dilataţia acestor lacune venoase, şi reţeaua celulară
e altceva decît reţeaua din ţesutul care rămîne între venele lacur
Neapărat că între cele două vene trebuie să existe un rînd dublu
celule şi cîteodată se vede între două rînduri de celule aproape c
drice, un spaţiu conţinînd o substanţă granuloasă rău limitată,
babil de natură limfatică.

în substanţa medulară se găsesc şi nervi cu fibre nervoase
mielină şi terminaţiuni nervoase intracelulare, grupe de celule
voase, şi cîteodată foliculi de ţesut limfatic, dar acestea din u
fără a avea legătură evidentă cu reţeaua particulară a celul
medulare.

Este deci neîndoios că şi aci e o dispoziţiune pentru secreţi
în interiorul venelor, adică celulele sînt în raport intim cu lacu
venoase, care se deşartă prin ramuri scurte, direct în vena centr

Ramificaţiile vaselor. Arterele vaselor, după ce s-au anastom
între ele la suprafaţa organului, pătrund în grosimea lui, urm
despărţiturile conjunctive, şi la nivelul lor devin o bogată reţea c
lară, care diferă puţin în substanţa corticală şi în cea medulară ;
substanţa corticală, capilarele formează ochiuri largi în sens rac
prin urmare în sensul cordoanelor celulare ; în substanţa medul
vasele sînt mai largi şi pe de altă parte, ochiurile ce le formează
mai rotunjite şi destul de strînise.

Din reţelele capilare mai sus citate, nasc venele.

Aceste vene de calibru foarte neregulat, mai cu seamă la nive
substanţei reticulate, se îndreaptă către un canal mare colector, c
°cupă partea mijlocie a glandei, numindu-se vena centrală.

Această venă groasă străbate substanţa medulară, apoi pe
corticală şi iese la nivelul hilului, aruncîndu-se apoi: la stînga
vena renală, iar la dreapta în vena cavă inferioară. Există încă

canal venos ce ia naştere din diafragmatica inferioară stingă şi se sfîrşeşte pe de altă parte în vena centrală, şi prin intermediarul acesteia, în vena renală corespunzătoare ; acest canal reno-capsulo-diafragmatiic este o cale de derivaţiune aruncată între vena renală şi suprarenale, şi circulaţia parietală a abdomenului.

Tunica musculară a venei centrale diferă de fibrele musculare din alte vene, nu numai prin grosimea ei extraordinară, dar şi prin dispoziţia fibrelor, acestea fiind mai mult longitudinale şi depăşind mult limitele peretelui venei. Acest strat muscular este mai dezvoltat în hil, aşa încît vena, intrînd din capsula suprarenală, se înconjoară de un strat particular de muşchi, care o însoţeşte şi în interiorul substanţei medulare, însă numai în ramurile cele mai groase ; aci formează adevăraţi noduli, sau un strat particular alb, ajungînd în anume cazuri pînă la o grosime spre exemplu de 2 mm sau mai mult chiar, căci e bine vizibil cu ochiul liber, formînd o mare parte din masa centrală albă a capsulei suprarenale. Vom vedea că sînt cazuri în care acest strat e excesiv de dezvoltat şi altele în care musculatura e foarte puţin dezvoltată. Această dispoziţie particulară musculară desigur are un rol important în reglarea circulaţiunii şi presiunii sîngelui în interiorul organului.

Mai amintesc că partea periferică a substanţei corticale, şi anume stratul glomerular şi trabecular, nu posedă decît o reţea arterială şi capilare arteriale, pe cînd stratul reticulat posedă mai cu seamă vene, vene mici şi capilare venoase, de obicei dilatate, fiind numai traversat de artere mai mari, care formează reţeaua capilară mal departe în substanţa medulară.

Colectoarele limfatice, din reţeaua superficială şi centrală se îndreaptă spre ganglionii respectivi. Toţi ganglionii limfatici care primesc colectoarele limfatice ale capsulei suprarenale se deosebesc de ganglionii vecini prin bogăţia lor în pigment ; admitem deci că şi pigmentul rezultînd din resorbţiunea grăsimii se transportă mai departe, însă prin mijlocirea limfaticelor.

Nervii. Capsulele posedă numeroşi nervi ; cea mai mare parte dintre ei derivă din plexul solar şi renal; alţii, în număr mult mai mic, s-ar desprinde din pneumogastric şi frenic. Nervii străbat substanţa corticală şi se termină într-o reţea bogată în substanţa medulară.

De-a lungul firişoarelor nervoase, ca şi pe ochiurile reţelei intramedulare, sînt presăraţi numeroşi ganglioni nervoşi.

In substanţa corticală, fibrele înlănţuiesc puternic cordoanele celulare.

Din reţeaua nervoasă a substanţei medulare se desprind ra fine, care pătrund între elementele proprii ale substanţei medu desfăcîndu-se în dreptul lor în fibre fine varicoase, înconjurînd lulele medulare ca mici coşuleţe.

Cred că cele mai multe elemente nervoase nu aparţin propri capsulei suprarenale, căci de multe ori ganglionii nervoşi şi îi sînt rari şi înglobaţi într-un mod întâmplător, precum există grupe de celule şi fibre nervoase şi în jurul capsulei suprarenale, venind din simpatic.

într-adevăr, am văzut ganglioni nervoşi mai mult în jurul cap decît în interiorul organului.

Organe cromafine. Este important a se menţiona, că s-a găs făt un organ dublu de-a lungul aortei abdominale, avînd carac substanţei medulare a capsulei suprarenale, şi asemenea substanţ mai găsesc în ganglionii nervoşi simpatici. Acest ţesut, colorînc bine cu sărurile de crom, s-a numit ţesut cromafin. De altă parte găsesc de multe ori grăunţe de substanţă corticală, nu numai în j capsulelor, dar şi în organele vecine, sau chiar depărtate, mai seamă în sistemul urogenital.

OBSERVAŢIUNI ASUPRA BIOLOGIEI CAPSULELOR SUPRARENALE

Fenomenele principale care apar în urma decapsulaţiunii to şi mai cu seamă cele care preced moartea animalului, pe care B r o S e q u a r d le pusese în relief, sînt paralizia membrelor poster şi a muşchilor respiratori, precum şi creşterea toxicităţii sîngelui.

Sîngele animalelor decapsulate, injectat la un animal normal, voacă tulburări uşoare şi .trecătoare ; injectat la un animalde cu decapsulat, provoacă accidente paralitice. Pare deci stabilit că în ganism, după ablaţiunea capsulelor, se acumulează toxine şi an otrăvuri paralizante în muşchi, căci s-a constatat că extractele a olice din muşchii obosiţi sînt foarte toxice şi provoacă paralizi animalele decapsulate. Este deci probabil că rolul capsulelor su renale este, între altele, distrugerea substanţelor toxice provenite surmenajul muscular.

în afară de pierderea progresivă a forţei musculare, care e s tomul caracteristic al insuficienţei capsulare, mai putem adăuga : rexie, uneori vărsături şi la unele animale ca pisica, o abundentă

vaţiune ; se mai observă o hipotermie mai ales în ultimele ore ; o hipotensiune bruscă mai întîi, şi apoi progresivă ; rărirea şi neregularitatea bătăilor inimii, slăbirea şi micşorarea pulsului şi în fine o respiraţiune care, din frecventă la început, devine lentă şi profundă aproape de moartea animalului.

Oboseala agravează starea animalelor decapsulate, şi s-a observat chiar moartea subită în urma unor puternice mişcări ale corpului.

în rare cazuri, animalele părora li s-au extirpat cele două capsule, pot trăi. în acest caz, trebuie presupus că a rămas substanţă suprarenală accesorie în afară de capsule.

Decapsulaţiunea atrage după sine şi alteraţiunea diferitelor organe sau ţesuturi: pigment în sîngele şoarecilor, o hiperglobulie, leziuni în măduvă, în creier şi în simpatic. într-un caz publicat de mine, în colaborare cu regretatul meu coleg, dr. Kalinderu, distrugerea organului a fost însoţită de asemenea de leziunea centrilor nervoşi.

Funcţiunea antitoxică. După unii autori, capsulele suprarenale protejează organismul contra acţiunii oricăror toxine. Rezultatele experienţelor nu sînt însă de un comun acord perfect. Injecţiuni cu culturi virulente, sau cu toxine, intoxicaţiuni cu fosfor, mercur, arsenic, cacodilat de sodiu, adrenalină etc, determină leziuni grave ale capsulelor, care au fost adesea singurele organe atinse.

în urma acestor intoxicări, capsulele se hipertrofiază, în acelaşi timp se produc leziuni ca hiperemii, hemoragii, pigmentaţiune mare şi alteraţiuni celulare pînă la necroză. Se pot forma tromboze, noduli infecţioşi şi abcese microscopice. Capsulele alterate nu mai prezintă în general reacţia caracteristică a lui Vulpian a ţesutului medular; injectate sub formă de extract apos în vene, nu se mai observă creşterea presiunii arteriale, care se produce cu extractul de capsule normale. Gravitatea leziunilor stă în raport cu virulenţa agenţilor toxici şi cu durata supravieţuirii. Cele mai mari hipertrofii s-au constatat în cazuri de intoxicaţie lentă, sub influenţa dozelor slabe, dar repetate, de toxină piocianică sau difterică.

Dacă se admite că glandele suprarenale sînt teatrul luptei celei mai active, că sînt organele care se alterează în gradul cel mai profund în cursul infecţiunilor şi intoxicaţiunilor, sîntem în drept să întrezărim în leziunile suprarenale o probă de rolul ce joacă aceste organe în apărarea organismului.

în adevăr, s-a constatat o mai mică rezistenţă faţă de substanţe toxice, la animalele ale căror capsule fuseseră alterate prin injecţiuni de otrăvuri. Aceeaşi proporţie de toxice, arsenic, fosfor, atropină,

otrăvuri din urină, produc mult mai repede moartea animalelor capsulate decît a celor martore •, cu toate acestea, extractul caps pare a nu avea nici o putere antitoxică faţă de toxinele bacteri

Rolul antitoxic al capsulelor suprarenale este pus în evidenţ o mare cantitate de fapte experimentale. Printre acestea mai pu adăuga : în inaniţie, substanţa corticală reacţionează printr-o a dentă producţiune de pigment şi grăsime. în sarcină, se observă o pertrofie a capsulelor, fapt care trădează activitatea lor exagerat această perioadă ; dimpotrivă, în hibernaţie, substanţa corticală a lipsită de grăsime.

Funcţiunea angiotonică. Altă funcţiune, bine stabilită astăzi capsulelor suprarenale, este cea exercitată asupra circulaţiei sîng

S-a constatat că extraxtul apos de capsule suprarenale, inj în vene ,ridică tensiunea arterială şi produce o rărire şi întăr bătăilor inimii ; mai mult încă, s-a constatat că extractul caps aplicat pe mucoasă, provoacă anemie locală. Hipertensiunea nu e o efectul vasoconstricţiunii. Această acţiune vasoconstrictoare a s ţiunii suprarenalei este evidentă, nu ştim însă bine de care par capsulei ar putea fi determinată.

Substanţa medulară dă cu perclorura de fier diluată o colo brună-verzuie (Vulpian). De aceeaşi reacţiune se bucură *adren* Adrenalina, injectată în vene, produce aceleaşi efecte — în propo mai mare însă — ca şi extractul apos de capsule suprarenale. Hi tensiunea durează 4—5 minute, anemia locală de asemenea cî minute, afară de cazuri rare, în care durează cîteva ore. Adrena injectată în vene, în mici doze repetate, poate cu timpul să proc leziuni vasculare, ca arterioscleroza.

Pare sigur că adrenalina produsă în capsule se varsă în s prin venele capsulare, căci sîngele acestor vene dă reacţiunea c teristică a substanţei medulare cu perclorura de fier.

La un animal căruia i s-a scos una din capsule, secţiunea sa gătura venei celeilalte capsule provoacă o scădere a presiunii riale, ca şi cum această capsulă i-ar fi fost ridicată.

Adrenalina nu măreşte supravieţuirea, cînd este injectată l animal decapsulat ; în doze ridicate grăbeşte moartea.

Doza mortală de adrenalină este cuprinsă la cîine între 1—2 n de animal. Moartea este produsă printr-un edem acut pulmonar. Lo se constată mortificaţiunea ţesuturilor, escare, produse probabi Turna ischemiei prelungite.

Se atribuie capsulelor suprarenale o *funcţiune pigmentară.* Astfel,, se crede că aceste organe au rolul distrucţiunii globulelor roşii alterate şi că rezultatul distrucţiunii ar fi depunerea de pigment.

După părerea mea, pigmentul din capsula suprarenală e ceea ce rămîne din grăsime, cînd aceasta se descarcă la nivelul stratului reticulat : într-adevăr, pe multe preparate se poate observa trecerea între lipocrom şi pigment. Lecitina, avînd deci proprietatea de a dizolva un. anume pigment şi de a-l depune, poate explica pigmentaţiunea produsă. Prin lipsa de funcţiune suprarenală, va lipsi în circulaţiune această lecitină, şi pigmentul produs în piele nu se va dizolva, producîndu-se melanodermia. Este probabil ca aceste organe să aibă între alte funcţiuni şi pe aceea de a *secreta o cantitate oarecare de acid formic,* care substanţă are *o* acţiune tonică asupra sistemului muscular.

Brown-Sequard pbţine o supravieţuire însemnată la animalele decapsulate, grefîndu-se în ţesutul abdominal fragmente de ţesut capsular. Alţi autori n-au avut rezultate aşa bune. Aşa se vede că succesul grefei depinde de participarea substanţei medulare, presupunîndu-se că substanţa medulară ar fi esenţială Capsulelor suprarenale. Prin injecţiuni de extract al capsulei nu s-au putut niciodată, ţine în viaţă animalele decapsulate.

S-a arătat că extractele preparate cu substanţă medulară lucrează mai energic asupra presiunii vasculare, decît cele preparate cu. substanţă corticală, că reacţiunea chimică pentru substanţa medulară. este aceeaşi ca pentru adrenalină şi în sfîrşit, demonstrarea adrenalinei în celulele substanţei medulare, stabilesc cu multă probabilitate că funcţiunea angiotonică aparţine substanţei medulare.

Aceste cercetări arată deci că substanţa corticală secretând lecitina, principiu indispensabil echilibrului nervos, tonicităţii musculare şi apărării organismului, s-ar bucura de proprietăţi antitoxice şi bacterice, iar substanţa medulară secretînd adrenalina, ar avea proprietăţi angiotonice.

RAPORTUL LEZIUNILOR CAPSULARE CU ANUMITE BOALE

Din cele expuse, reiese importanţa studiului capsulelor în raport cu diferite ^boale şi simptome pentru a stabili nu numai cazuri de insuficienţă sau hiperfuncţiune a capsulelor, dar mai cu seamă pentru a stabili dacă în boale comune de altă natură, capsulele suprarenale sînt modificate — şi dacă această modificare are o influenţă oarecare

asupra mersului boalei. Din acest punct de vedere s-au făcut p acum puţine lucrări — şi cele mai multe din acestea nu se potriv cu rezultatele găsite de mine. Numai constatarea lui Lass JLoeper, Menetrier, Oppenheim etc, cum că anume bo infecţioase ar avea o acţiune vătămătoare asupra capsulelor, mer menţiune.

Cercetările mele au arătat următoarele (menţionez că unele ca cu mai multe leziuni sînt trecute de două ori la diferite leziuni) :

Arterioscleroza. Diferiţi autori au afirmat că există în cazu de arterioscleroza o hipertrofie a capsulelor suprarenale. Alţi au însă, printre care Loeper şi Oppenheim au descris frecve cazuri de arterioscleroza fără hipertrofie.

Dintre 100 cazuri pe care le posedăm, avem 28 cazuri cu ar/te ;Scleroză, cele mai multe la oameni bătrîni cu arterioscleroza aterom — în majoritatea cazurilor existând împreună — altele î sînt precoce.

In teză generală, ateromatoza şi arterioscleroza la noi în ţară foarte frecvente, aşa încît era de aşteptat ca şi hipertrofiile capsule suprarenale să fie frecvente în aceste cazuri. Noi însă am const contrariul : jpe cînd în multe alte boale avem o hipertrofie evider tocmai în arterioscleroza nu sînt notate decît 4 cazuri de hipertrof în toate celelalte cazuri, organul era de mărime normală sau cl puţin atrofie, anume, s-a găsit de 2 ori o atrofie a tuturor stratur şi de 4 ori o atrofie numai a substanţei medulare. Tocmai substa medulară, care probabil prepară adrenalina, ar trebui să fie hiper iieă, aşa încît atrofia acestei substanţe capătă o însemnătate sebită.

în adevăr, numai în 2 cazuri avem o hipertrofie a substanţei dulare, dintre care, într-unui hipertrofia era datorită unei inflamaţi iar nu unei hiperactivităţi funcţionale. De regulă, putem zice că in terioscleroza capsulele nu erau tocmai sănătoase, ci sufereau mult de o induraţiune, de o fibroză. în adevăr, s-au găsit 15 cazur iibroză, mai cu seamă a capsulei de înveliş, dar în 5 cazuri era scleroză a straturilor corticale, într-un caz a stratului reticu într-altul a stratului glomerular şi în două a stratului trabecu într-un singur caz exista o fibroză a întregii capsule supraren într-un caz cu hipertrofie foarte însemnată (peste 10 g), avem a cu o cantitate mare de focare embrionare şi cu leziuni parenchi toase, ce ne permit a vorbi de o adevărată adrenalină hipertrofic

*) In sens de hipertrofie a cortexului suprarenal (N, R.).

Am examinat mai de aproape substanţa medulară şi am găsit mai cu seamă hiperemie însemnată în 4 cazuri, şi în teză generală o cantitate mai mare de parenchim •, însă în mai multe cazuri, funcţiunea capsulei şi în* special a substanţei medulare trebuie să fi fost micşorată, căci într-un caz era o tromboză hialină, într-altul era inflamaţiune — ţesut embrionar în jurul vaselor — şi în alte 4 cazuri ,era chiar substanţa medulară atrofică, cu celule puţine şi atrofice. Substanţa corticală, mai cu seamă în 15 cazuri, era hipertrofiată şi cu multă grăsime ; într-un caz există un nodul adenomatos ca un bob de fasole, format numai de substanţă corticală ; în alte cazuri era din contra, substanţa corticală în mai puţină cantitate şi cu mai puţină grăsime, în 5 cazuri era puţină grăsime.

Pigmentul era mai pronunţat în 10 cazuri. Capsula a arătat în 14 cazuri o hiperemie însemnată, însă mai mult în substanţa corticală, de 2 ori cu tromiburi hialine ale vaselor şi de 3 ori cu mici hemoragii. Este de semnalat că această hiperemie mare s-a găsit mai cu seamă în stratul reticulat. Ţesut embrionar şi focare embrionare s-au găsit în 10 cazuri, însă de obicei foarte limitate, dovedind o stare de iritaţiune oarecare, mai neînsemnată.

In rezumat putem spune că în arterioscleroza n-am găsit hipertrofia substanţei medulare mai mult decît în oricare alte boale ; din contra, s-iau găsit unele semne de activitate mai mare a substanţei corticale, ca atare putem semnala lipocromatoza precum şi pigmentul şi hiperemia stratului reticulat; în 2 cazuri putem vorbi de adevărată adrenalită *) cu hiperadipoză, într-un caz de adrenalită hipertroficâ acută, în altul de una hipertrofică cronică; într-un caz putem vorbi de fibroză şi în sfîrşit într-altul de adenom.

E foarte îndoioasă vreo relaţiune a acestor leziuni cu arterioscleroza, căci în aceste cazuri erau şi alte leziuni mai importante în diferite organe, cărora se datoresc poate aceste leziuni capsulare, găsindu-se atare leziuni de multe ori şi în alte boale.

Pe baza acestor cazuri putem afirma deci că nu există nici o leziune caracteristică a capsulelor suprarenale în raport cu arterioscleroza.

Miocardite cronice. In miocarditele cronice, în care desigur tensiunea arterială e mai ani'că, găsim printre 10 cazuri, unul cu hipertrofia substanţei medulare, unul cu atrofie pe alocuri a substanţei medulare, într-un caz s-a găsit o periflebită, într-altul o atrofie edematoasă a substanţei medulare şi în fine într-altul, hipertrofie numai

*) In sens de inflamaţie a cortexului suprarenal (N. R.).

în substanţa corticală ; în 5 cazuri s-a găsit o fibroză sau scle
limitată. In privinţa lipocromului, nimic de remarcat, sînt cazuri
mai multă, altele cu mai puţină grăsime.

Degenerarea Mocardxiiui, asemenea cu presiunea arterială
mică, în cele 8 cazuri pe care le posedăm, se prezintă o dată cu hi
trofia întregului organ, o dată cu atrofia ambelor substanţe, o dat
atrofie în substanţa corticală şi numai ,o singură dată găsim at
numai în substanţa medulară ; într-un caz s-a găsit o necroză to
a capsulei. N-avem destule cazuri de degenerare pentru a ne pronun
dar se pare într-adevăr, că în degenerarea miocardului, substanţa
dulară e mal mult atrofică. Nimic important în privinţa grăsimi
lipocromului.

Endocardite cronice. Printre 10 cazuri avem un caz cu hipert
substanţei medulare; în 6 cazuri există puţină fibroză sau scle
în 5 cazuri sînt notate hiperemii, şi o dată se notează chiar hemo
în substanţa medulară; într-un caz există o uşoară adrenalit
substanţa medulară.

Pigmentul lipseşte în cele mai multe din aceste cazuri sau e f
puţin. Din acestea, reiese că în endocarditele cronice nu p
constata ceva particular din partea capsulelor suprarenale.

Nefrite cronice. Se ştie că sînt însoţite de hipertensiune arter
Printre 13 cazuri există de 2 ori o hipertrofie a substanţei medu
într-unui există însă o adrenalită cu mult ţesut embrionar în subs
medulară ; se găseşte aici de 3 ori şi o atrofie a substanţei medul
în 9 cazuri întîlnim o fibiroză a capsulei de înveliş şi de 2 ori o
roză mai difuză ; există şi un caz de hipertrofie enormă a cap
prin adrenalită hipertrofică. în privinţa grăsimii şi pigmentului, ac
erau puţin înmulţite în majoritatea cazurilor. în două cazuri e
ţesut embrionar ; într-unui o tromboză hialină ; iar hiperemia
tîlnim în 2 cazuri.

Nici aici nu putem constata o legătură strînsă între capsula s
renală şi nefrita cronică eu hipertensiune.

Nefrite acute. Posedăm 7 cazuri. Dintre acestea avem cîte
un edem sau o mfiltraţiune alibuiminoasă a ţesutului interstiţial;
tr-un caz există atrofia substanţei medulare, într-unui focare em
nare, şi în fine într-alt caz, o uşoară adrenalită.

Degenerarea rinichilor. Printre 6 cazuri, în 4 organul era mic
de 2 ori cu atrofie a substanţei medulare ; sînt 2 cazuri cu nec
dintre care unul cu necroză totală ; există un caz cu degeneres

vacuolară a parenchimului şi în sfîrşit, într-un caz, se constată adrenalită.

Se vede deci că degenerarea rinichilor, care de obicei e secundară unor infecţiuni sau intoxicaţiuni, se însoţeşte din această cauză de leziuni grave ale capsulelor suprarenale.

Emfizem, bronşite cronice, pneumonii cronice. Sînt 13 cazuri de aceste boale, dintre care 8 arată o pigmentaţiune mai pronunţată. Ca în toate boalele — probabil şi în stare normală — găsim şi aci o cantitate de fibroze ale capsulei de înveliş, aşa înicît se vede că aceasta de multe ori e de o grosime însemnată, fără să fie bolnavă.

Insă în 2 cazuri, această fibroză a pătruns şi în stratul glomerular şi într-un caz în stratul reticulat, dar nici aceste îngroşări nu par a fi de o mare însemnătate ; numai într-un caz există în acelaşi timp o hipertrofie însemnată a stratului glomerular. In aceste boale nu există vreo hipertrofie a capsulei ; într-un caz era o hemoragie difuză care producea o mărire a organului; în privinţa grăsimii şi a substanţei corticale, nu e nimic de zis, substanţa medulară este cîteodată mărită, dar mai mult prin dilataţia vaselor ; într-un caz există şi un adenom de mărimea unei alune.

Ca rezumat deci, ceea ce se poate spune, este că nu găsim organul mărit, că de obicei «nu există hipertrofia substanţei medulare şi în sfîrşit, că în alte cîteva cazuri, are mai mult pigment în stratul reticulat.

Pneumonie. In pneumonia crupoasă, mai mulţi autori afirmă hipertrofia constantă a capsulei suprarenale ; cercetările noastre însă nu ne conduc la aceste rezultate.

Printre 15 cazuri, 5 sînt cu capsula mărită, această hipertrofie fiind mai cu seamă produsă prin substanţa corticală şi prin grăsime, într-un caz printr-un adenom, într-altul printr-o inflamaţiune a substanţei medulare, cu întinse focare embrionare. Exista însă 3 cazuri de adevărată atrofie, unul din ele însoţit de o induraţiune scleroasă a organului, 4 cazuri unde există mai multă grăsime, iar în alte 5 există mai puţină decît în stare normală.

Examinînd deci un număr mare de cazuri, nu s-a găsit nimic caracteristic ; neapărat că examinîndu-se unul sau două cazuri se poate găsi hipetrofie, tot aşa cum s-ar putea găsi foarte bine o atrofie, lipocromatoză, sau orice altă leziune.

Pleurezie purulentă, piopneumotorax. Există 3 cazuri, printre acestea se remarcă unul cu necroza totală a capsulelor suprarenale, explicabilă prin infecţiune gravă.

Gangrena pulmonară. In gangrena pulmonară avem în toate căzu rile o atrofie a capsulei şi mai cu seamă o atrofie a grăsimii. Din cazuri pe care le posedăm, numai în două există grăsime într-o cant tate mai mare în stratul trabecular ; într-un caz există o necroză per ferică, hialină, probabil tuberculoasă ; în sfîrşit mai semnalăm do adrenalite : una hemoragică şi alta atrofică.

Tuberculoză. Sîntem surprinşi într-adevăr de leziunile, de mul ori grave şi întinse, ce se găsesc în capsulele suprarenale, atît tuberculoza acută cît şi în cea cronică.

In *tuberculoza acută,* în toate 7 cazuri, s-a găsit o adrenalită ; 2 cazuri o tuberculoză miliară hialină, într-unui o tuberculoză s forma unei necroze granuloase sau o coagulaţiune, într-unui tubercul clasici cu substanţă cazeoasă şi focare embrionare cu celule gigant iar într-un caz o adrenalită hipertrofică cu focare embrionare;,; d fără caracter tuberculos. Semnalăm că aceste cazuri sînt bilateral căci e neîndoios că atare leziuni profunde trebuie să producă simp tome, deşi acestea se confundă cu simptomele destul de grave a tuberculozei acute cazeoase şi miliare.

In *tuberculoza cronică,* din care avem 16 cazuri, se găseşte 5 ori o hipertrofie totală şi în 8 cazuri o fibroză a capsulei şi a str tului glomerular ; într-unele cazuri există mai mult lipoerom, în ce mai multe o lipsă de lipoerom ; relativ la starea şi distribuţia lip cromului, acesta se găseşte de cele mai multe ori numai în focar ocupînd sau numai stratul glomerular, sau numai pe cel trabecula Substanţa medulară este cîteodată îngroşată, altă dată distrusă, al dată hiperemică. Este interesantă constatarea că în 6 cazuri exista focare de ţesut embrionar în diferite regiuni, fără a arăta însă cara terul tubercuUozei. Este deci interesant că numai în cazurile tuberculoze acute pure sau grefate pe tuberculoze cronice, exista leziuni grave.

Intr-un caz de gangrena a intestinului consecutivă unei hern strangulate, erau nişte noduli hialini transparenţi, cît o alună, ocupî toate straturile şi înconjuraţi cu foliculi de celule gigante, însă fă bacili; era deci foarte probabil o tuberculoză cronică hialină capsulei.

Boale infecţioase acute. In aceste boale toate capsulele se resin într-un mod foarte pronunţat.

Febra tifoidă. Printre 4 cazuri, în 3 am găsit o atrofie a capsule într-unui numai substanţa medulară era atrofiată, în celelalte do ʿra atrofiat tot organul ; în 3 cazuri se constată o lipsă de lipoerom

numai într-un caz, unde moartea s-a produs în convalescenţă, a început în organe formarea unor focare de grăsime. Hiperemia nu lipseşte nici unuia din aceste cazuri ; într-unui există chiar hemoragii în substanţa medulară precum şi focare mici embrionare, şi într-un caz există o embolie cu streptococi.

Febra tifoidă este aşadar o boală cu o influenţă însemnată şi particulară asupra capsulei suprarenale.

In difterie. Am constatat în **3** cazuri o tumefacţiune prin ţesutul embrionar, cu necroză, cu hemoragii care într-un caz de difterie hemoragică erau aşa de pronunţate, că produceau o tumoare hemoragică bilaterală a capsulelor, întocmai cum se produce în difteria experimentală.

Fiegmonul este reprezentat prin **3** cazuri. în oîteşi trele observăm un edem, hiperemie şi puţină grăsime ; într-un caz existau şi embolii de streptococi.

Pancreatita cronică. Singurul caz e important printr-o tromboză a venei centrale capsulare, cu fibroză întregii capsule.

într-un caz de *purpură hemoragică* s-au găsit hemoragii şi mai cu seamă pigmentaţie în substanţa medulară — un pigment brun şi cristalin, probabil hematogen.

Peritonita acută. Posedăm **3** cazuri. în toate s-a găsit o substanţă hialină interstiţială şi într-un caz o tuberculoză hialină în focare mari.

Edem malign, un singur caz. Capsula era flască şi pigmentată, cu puţină fibroză a stratului glomerular.

Septicemie puerperală. In 2 cazuri se găsesc hemoragii mici, difuze, diseminate şi o diminuare a grăsimii.

Un caz de *congelaţie* arată un hematom într-o capsulă, necroză şi hemoragii în cealaltă, astfel încît celulele erau cu totul distruse, iar starea comatoasă, hipotensiunea, hipotermia şi moartea subită din acest caz, pot fi atribuite acestei distrucţiuni a capsulelor.

Pelagră. In **6** cazuri de moarte cu manie peiagroasă, capsulele erau mari, în două cazuri cu multă substanţă corticală şi cu multă grăsime ; în **4** cazuri cu mult pigment în stratul reticulat, în **4** cazuri cu mai puţină grăsime în focare, şi cu puţină substanţă medulară într-un caz cu scleroză.

Sifilis. In **6** cazuri de sifilis congenital, capsulele erau totdeauna hipertrofice, cu puţină grăsime, cu o invaziune embrionară interstiţială şi cu focare, adevărate sifilome. In aceste organe am găsit cel dintîi spirocheţii palizi. Şi la adulţi **(3** cazuri) sifilisul terţiar a produs

în 2 cazuri o scleroză difuză însemnată, cu diminuarea grăsimii şi î 3 cazuri amiloid, mai cu seamă în stratul reticulat şi trabecular.

Ciroza ficatului (atrofică). Cele 3 cazuri nu ne prezintă nimi particular, afară de o pigmentaţiune mai pronunţată ; într-un caz însă putem constata o limitare a grăsimii în stratul trabecular cu distracţi celulelor acestui strat şi cu apariţiunea de cristale în mijlocu lipocromului.

Ciroza hipertrofică. în 2 cazuri capsulele erau mult mărite, 8—10 g mai cu seamă substanţa corticală, cu multă grăsime şi cristale, c mici adenome galbene şi substanţă medulară hipertrofică, făr alte leziuni.

Tumori. Leziunile capsulelor suprarenale în multe tumori sîn foarte interesante. Am putut constata că aceste organe se resimt foart mult mai cu seamă în urma tumorilor maligne. Mai mult se ved efectul tumorilor, cînd ele sînt abdominale şi mai mult încă, se resim capsulele în carcinomele primitive ale ficatului. Astfel din 10 cazuri în 7 există o hipertrofie excesivă, care depăşeşte 10 g, cu hipertrofi întregii capsule şi mai cu seamă a substanţei corticale. Afară d aceasta, în **3** cazuri au existat aci tumori, adică adenome, care con tribuiau şi mai mult la hipertrofia însemnată a organului (unele fiin cît o nucă). Insă în alte 2 cazuri, hipertrofia a devenit în adevăr neo plazică, adică trecînd peste 15 g, numai din cauza hipertrofiei enorm a substanţei corticale şi a nodulilor diseminaţi în această substanţă In trei cazuri, hipertrofia era augmentată mult prin hemoragii şi mas hialine în raport cu aceste hemoragii.

Hipertrofia este deci mai cu seamă în substanţa corticală, und există cantităţi mari de lipoerom, de multe ori produeîndu-se o crista lizare abundentă în interiorul celulelor cu grăsime. Intr-un caz, afar de hipertrofie, erau şi focare mai mari de necroză hialină, cu hipe remie şi hemoragii, mai cu seamă în substanţa corticală, înconjurat cu mase de grăsime.

Nu putem să nu admitem un raport al acestor hipertrofii ş adenome, cu carcinomul. Sîntem dispuşi a interpreta acest fapt, zicîn că probabil toxinele carcinomului provoacă o fabricaţiune şi o secre ţiune abundentă de lecitină, desigur ca o reacţiune antitoxică împo triva toxinelor sau iritamentului canceros.

Sarcom. Intr-un caz cu sarcom retroperitoneal am văzut hiper trofia însemnată a organului cu degenerescentă hialină a stratulu reticulat. Probabil că şi acest caz poate fi interpretat ca şi în cazuril cu carcinom, dar probabil că s-a format degenerescenta hialină c

tromboză vaselor, tocmai în regiunea în care se producea resorbţia cea mai accentuată a grăsimii. Este posibil că tocmai această împiedicare a secreţiunil să fi dat naştere la acumularea de grăsime pe de o parte, şi pe de altă parte la agravarea boalei.

CONSIDERAŢIUNI ASUPRA CONSTATĂRILOR NOASTRE

Autorii s-au ocupat mai cu seamă de *boala lui Addison* în raport cu leziunile (capsulelor suprarenale, discutînd dacă această boală e produsă într-adevăr de o distracţie totală a capsulei, dacă e necesar pentru aceasta o distrugere a sistemului cromafin, dacă principalele simptome ale boalei sînt de natură nervoasă —• anume simpatică — sau dacă trebuie să existe o leziune mixtă capsulară şi nervoasă, dacă leziunea medulară joacă în adevăr rolul principal în producerea boalei, sau dacă din contra, leziunile substanţei corticale au rolul principal în producerea boalei.

Am observat o serie de cazuri, în care capsulele suprarenale erau cu totul distruse prin necroze sau hemoragii, fără ca aceste leziuni să fi produs boala lui Addison.

Şi mai obscure sînt cazurile în care nu s-a găsit nici o leziune a capsulelor în acest complex de simptome. Toţi autorii constată că tuberculoza e cea mai frecventă cauză a boalei lui Addison, însă în aceste cazuri ar trebui neapărat să fie distruse ambele capsule ; cu toate acestea sînt cazuri unde au mai fost păstrate părţi destul de întinse ale capsulei suprarenale.

în 2 cazuri de boala lui Addison, am găsit o distracţie tuberculoasă totală foarte veche a ambelor capsule, însă fără să fi găsit bacili. în ambele cazuri tuberculoza cea mai veche era cea capsulară şi existau puţine focare tuberculoase în pulmoni, cu bacili semănînd cu ai tuberculozei păsărilor.

în genere, autorii nu-şi dau seama de frecvenţa extraordinară a tuberculozei suprarenale; chiar cei mai moderni, mai completi, ca Oppenheim şi Loeper afirmă că tuberculoza capsulelor suprarenale se găseşte rar în tuberculoza acută. Alţi autori, bunăoară Kaufmann zice de-a dreptul că nodulii miliari tuberculoşi sînt rari. Dacă nu aş fi constatat altceva decît frecvenţa extraordinar de mare a tuberculozei, chiar miliare, a capsulelor, comparativ cu afirmaţiunea tuturor autorilor, şi tot cred că aş fi făcut o lucrare utilă.

într-adevăr, am găsit mai cu seamă două feluri de tuberculoz a capsulelor suprarenalei ; o tuberculoză cronică, mai puţin frecvent sub formă de noduli mai mari şi cu o distrucţiune remarcabilă a capsu lelor — leziuni cu particularitatea că abia se însoţesc cu urme c tuberculoză în restul organismului — pe cînd în tuberculozele cronic pulmonare obişnuite, de regulă n-am găsit tuberculi în capsulele supra renale, în tuberculoza miliară sau subacută, dar mai generalizată, contrazicere cu toţi ceilalţi autori, am găsit nu numai că tubercul sînt frecvenţi, dar în **6** din **7** cazuri de tuberculoză acută au exist ori tuberculi miliari ai capsulei, ori o hipertrofie extraordinară c noduli tuberculoşi sau embrionari, adică o adrenalită tuberculoasă. N putem admite că aceste **6** cazuri să fi fost nişte excepţiuni, şi nu pute explica afirmaţiunea contrară a tuturor autorilor, decît prin aceea c nu se examinează capsulele mai de aproape şi în mod sistematic c microscopul.

Considerînd că în *boala lui Addison* cazurile se examineaz desigur mai de aproape şi găsind într-însele tuberculoza, autorii mulţumesc cîteodată cu atît, şi declară că această tuberculoză a cauz boala lui Addison ; această frecvenţă extraordinară a tuberculoz suprarenale ne dă de gîndit şi face ca legătura între tuberculoz suprarenală şi boala lui Addison să fie oarecum suspectată.

De altfel sînt mulţi autori care au descris tuberculoze capsula înaintate, distructive, fără boala lui Addison. Ne vom întreba îns cum se prezintă alte simptome, reputate ca fiind de natură suprarenal faţă de cele găsite de noi. Mai înainte de toate, am văzut că tocm simptomele suprarenale şi chiar sindromul Sergent-Bernard se găseş mai cu seamă atunci cînd capsulele sînt atinse de leziuni infecţioas chiar hemoragiile capsulelor sînt.de obicei de orgine infecţioasă s toxică. Există însă multe infecţiuni, şi mai cu seamă otrăviri, caract rizate tocmai prin sindromul lui Se'rgent-Bernard ; astfel, mai mul intoxicaţiuni cu ciuperci, cu carne, infecţiuni cu microbi din grup paratifusului, sau chiar *coli,* sau infecţiuni cu microbi influenţî asupra tubului digestiv, asupra inimii, pot da foarte uşor simptor cu dureri abdominale, vărsături, astenie, slăbire, hipotensiune, moar subită etc, aşa încît tocmai în aceste infecţiuni e greu a distinge sim tomele suprarenale. Este adevărat că am găsit chiar în aceste boa leziuni foarte pronunţate ale capsulelor suprarenale, inflamaţiuni, hem ragii, degenerări şi chiar necroze, aşa încît s-ar putea admite că aceste infecţiuni, cel puţin o parte din simptome să fie datorite totu unei leziuni, suprarenale. Cu toate acestea, noi nu ne asociem

această idee, considerînd că sînt infecţiuni în care capsulele suprarenale sînt singurele alterate, fără ea să existe sindromul suprarenal; aşa în difterie, în mai multe cazuri de tuberculoză, în troirrboze, în cazuri de febră tifoidă ; pe de altă parte însă, am găsit în multe din aceste boale leziuni care explică mult mai simplu simptomele găsite, aşa: durerile abdominale se pot explica prin ulceraţiuni intestinale şi prin hemoragii : astenia se poate explica prin leziuni directe ale muşchilor şi nervilor, ficatului şi rinichilor, ea se mai poate explica şi prin febră. Hipotensiunea arterială se explică prin mioeardite, atît de frecvente şi de grave în aceste boale.

Prin aceasta nu negăm realitatea acestui sindrom, dar considerăm ca precoce aruncarea oricăruia din aceste simptome pe seama capsulelor suprarenale. Putem chiar admite că în unele infecţiuni, care lucrează mai mult asupra capsulelor suprarenale, simptomele suprarenale să fie predominante — mai cu seamă la copii, unde capsula e relativ mai mare şi mai sensibilă — avînd un rol mai activ şi alterîndu-se mai uşor şi într-un mod mai limitat în urma infecţiunilor.

Intr-un singur caz de miocardită cronică, pleurezie adezivă, bronşită cronică şi arterioscleroza cu adrenalită şi tromboză venei centrale, simptomele ne lasă să bănuim insuficienţa suprarenală ; într-adevăr, moartea subită, hipotermia, dispneea, printe alte simptome, calchează sindromul suprarenal acut. Totuşi nu putem fi cu totul afirmativi, întrucît şi miocardită cronică poate provoca aceste simptome şi moartea subită.

Autorii atribuie anume pneumoniei o acţiune patogenă asupra capsulelor suprarenale ; în cazurile noastre n-am găsit nici o leziune particulară a capsulelor.

In febra tifoidă, Loeper şi Menetrier găsesc în mod regulat o adrenalită. In cercetările noastre n-am putut confirma această afirmaţiune. Am găsit însă altă leziune în 4 din cele 5 cazuri examinate, adică o lipsă aproape totală a lipocromului şi în teză generală o atrofie a capsulei ; acelaşi lucru l-am găsit şi în alte infecţiuni acute şi profunde, în infecţiuni putride, în febra puerperală, în flegmoane, dar nici în aceste cazuri n-am găsit adrenalite.

Noi credem că această lipsă totală de grăsime trebuie să aibă importanţă mare în infecţiunile acute, căci lecitina e sigur antitoxică şi microbicidă. Dacă lecitina nu se mai produce, organismul se va găsi sigur fără apărare, sau cel puţin în inferioritate faţă de microbi sau de infecţie.

Dar pentru ce autorii vorbesc în aceste cazuri de adrenalite acute
Autorii germani, mai cu seamă Kaufmann afirmă că inflamaţiun
organului e o raritate, pe cînd Menetrier, Loeper, Sergen
Bernard, Ellinger, Oppenheim, afirmă că adrenalitele acu
s-ar găsi la cele mai multe boale infecţioase. După opiniunea noastr
ambele aceste păreri sînt greşite. Dacă autorii germani zic că e ra
inflamaţia, aceasta provine neapărat dintr-un examen nesistematic
necomplet ; dacă însă autorii francezi vorbesc de adrenalite acu
frecvenţe în boalele generale infecţioase, greşesc de asemenea privi
ca adrenalite orice hiperemie, orice degenerescentă, atrofie sau n
croză, în ce priveşte inflamaţia unui organ, trebuie neapărat să ţine
cont în prima linie de punctul de vedere anatomo-patologic. Dacă
organ în urma unei leziuni devine mai mic, mai flasc, atunci nu pute
vorbi de o adrenalită acută ; nici o tromboză sau hemoragie, nici ch
embolii microbiene, cum am găsit cîteodată în febra tifoidă sau
flegmon, nu constituiesc însă o inflamaţie ; nici chiar leziunile d
terice cu hipertrofie şi hemoragie nu pot fi privite întotdeauna ca i
flamaţiuni. Leziunea difterică e esenţialmente o degenerescentă
hemoragie; numai atunci putem vorbi de o adevărată inflamaţiu
dacă în acelaşi timp procesul vascular, exsudaţia, şi mai cu sear
diapedeza, e pronunţată. Vasăzică autorii francezi confundă o ad
nalită acută cu hemoragii, hiperemii, degenerescente sau necroze.
toate acestea, adevăratele adrenalite acute sînt destul de frecven
însă ele nu sînt legate de infecţiuni acute şi generalizate; sîiit po
mai frecvente la anume infecţiuni, dar se găsesc şi ca leziuni indepe
dente sau ca urmări ale unor leziuni mai cronice.

Aşa spre exemplu, am găsit o adrenalită acută, difuză, cu hip
trofie enormă a capsulelor, cu hiperemie mare, cu focare embriona
în jurul vaselor şi chiar izolate, în tuberculoză acută, într-o nefr
cronică, într-o nefrită acută, într-o degenerare infecţioasă a ri
chiului, într-un caz de arterioscleroza, în două cazuri de carcinom,
fine, într-altul de miocardită cronică.

Insă printre 13 cazuri de pneumonie — boala în care aceşti aut
găsesc întotdeauna adrenalită — noi am găsit într-un singur caz
adrenalită acută. Reiese deci din această experienţă, că adrenal
acută nu e de fel legată de boale infecţioase acute, generalizate.

Altă chestiune se impune însă : dacă aceste adrenalite ac
produc simptome. Regretăm că nu dispunem pentru toate aceste caz
de observaţiuni mai amănunţite ; singurul caz oarecum probant ar
cel cu miocardită cronică şi moarte subită. Adrenalite uşoare, ad

oarecare hipertrofii cu hiperemie, diapedeză şi degenerescente mai puţin însemnate sînt mai frecvente şi se întîlnesc la boale diferite, fără simptome suprarenale.

Adrenalitele cronice, adică scleroze, fibroze ale diferitelor straturi şi cu focare embrionare, perivasculare mai cu seamă, au fost semnalate de mai mulţi autori, asemenea în diferite boale.

In această privinţă experienţele noastre sînt de acord cu ale autorilor moderni.

In ce priveşte atrofia organului, am vorbit de o atrofie simplă în infecţiuni acute, dar există şi o atrofie cu scleroză, cum am găsit într-un caz de tromboză a arterei mezenterice.

Am găsit destul de frecvente leziuni ale capsulelor, care sînt abia semnalate de autori şi care cu toate acestea au o importanţă capitală. Loeper şi Oppenheim vorbesc în treacăt de focare de necroză, care .în adevăr nu sînt rare în diferite leziuni. Putem adăuga că există şi o necroză care respectă straturile, nedescrisă pînă acum de autori. Astfel, am găsit o necroză cu dispariţiunea nucleilor numai a stratului trabecular, într-un caz de pneumonie. într-un caz de pleurezie purulentă tuberculoasă, s-a găsit o rjecroză periferică hialină, care ocupă numai stratul glomerular.

în acest caz şi parenchimul şi ţesutul interstiţial au devenit hialine şi confluente, chiar şi vasele conţineau tromburi hialine, nu era însă nici o reacţiune în jurul acestor necroze care ar fi indicat o leziune tuberculoasă şi nici nu s-au găsit bacili tuberculoşi în aceste focare hialine. într-un caz de sarcomatoză a ţesutului retroperitoneal, necroza hialină priveşte exclusiv stratul reticulat în totalitatea sa ; în acest caz, cele mai multe vase ale acestui strat erau umplute de dopuri de streptococi. într-un caz de careinom s-au găsit focare hialine în substanţa corticală, care semănau cu totul cu mici noduli atît de frecvenţi în tuberculoza acută ; acest fapt ne arată că nodulii hialini nu sînt neapărat întotdeauna de natură tuberculoasă. în aceste cazuri există şi substanţă conservată şi nici nu erau simptome suprarenale accentuate, aşa că nu ne putem pronunţa dacă atare necroze localizate sau în focare dau sau nu simptome.

Am văzut că una din leziunile cele mai importante şi destul de frecvente e *necroza totală,* care de asemenea nu este semnalată sau este abia cunoscută. Dacă frecvenţa acestor distrucţiuni ale capsulei ar fi fost mai bine cunoscută, desigur că s-ar fi găsit o obiecţiune mai mult în contra interpretării sindromului addisonian sau în teză generală a simptomelor suprarenale. Astfel, într-un caz de congelaţie, ne-

croza totală este cauzată de o tromboză şi e însoţită de hemoragii de infiltraţiune leucocitară ulterioară; într-o,- pleurezie purulent capsula se găseşte într-o transformaţiune hialină aproape totală, m cu seamă a ţesutului interstiţial, producînd hemoragii, pe cînd pare chimul e cu totul distrus, cu celule fără nuclei şi cu cantităţi mari grăsime.

Dispunem de 3 cazuri de degenerare a rinichilor in urma unor i fecţiuni putride sau septice, în care de asemenea a existat o degenera sticloasă sau o necroză de coagulaţiune a întregului organ. în fin într-un caz de careinom al pancreasului cu tromboză şi într-un caz tuberculoză cronică în care există amiloid, celulele de asemenea era cu totul necrozate şi fără nuclei.

Mai cu seamă în cazuri de amiloid şi degenerescente generale hi line, celulele sînt de obicei distruse şi nu putem presupune o funcţi nare normală a capsulelor ; asemenea sînt şi cazuri de scleroză înai tată, în care celulele sînt aproape cu totul distruse şi cu toate aceste viaţa a fost compatibilă mai mult timp în acest fel de distrucţiu capsulară, şi chiar fără simptome capsulare.

Am putea admite şi aici presupunerea lui Sergent şi Bernar că în anumite cazuri capsulele s-ar găsi la limita posibilităţii de funcţiona şi că numai o mică tulburare, infecţie sau surmenaj, aju ca aceste capsule să devină deodată insuficiente.

Credem că este interesant să insistăm şi noi asupra examenul unui număr mai mare de cazuri de arterioscleroza şi aterom.

Printre 28 cazuri de arterioscleroza foarte pronunţate, nu s găsit nici o leziune particulară, nici o hipertrofie. Capsulele erau într stare foarte diferită ; într-un caz exista o iritaţiune a capsulei, într-alt o adrenalită pronunţată, într-altul o fibroză, într-altul un adenom, a încît considerînd frecvenţa acestor leziuni în diferite boale, nu pute atribui arteriosclerozei nici o leziune suprarenală particulară.

Terminăm această trecere în revistă generală, atrăgînd încă dată atenţia asupra faptului, că în cazuri de careinom — mai cu sean ale organelor splanhnice — există aproape întotdeauna o hipertrof extraordinară a capsulelor şi în mai multe cazuri, adică în 3 din 1 existau adevărate adenome ; hipertrofia era de obicei funcţional intr-un caz era produsă de hemoragii şi tromboze hialine vasculare numai într-un singur caz capsula era normală şi într-un caz mică sclerozată.

SIMPTOMELE ÎMBOLNĂVIRII CAPSULELOR SUPRARENALE

Am văzut semnele insuficienţei suprarenale experimentale. Oare boalele capsulelor produc aceleaşi simptome ? Pînă acum cîţiva ani, numai o singură boală, destul de rară, *boala lul Addison,* căreia îi corespund simptomele de astenie musculară, pielea şi mucoasele negre, tulburări gastrointestinale, dureri abdominale, hipotensiune arterială şi anemie, a fost privită ca provenind din distrucţiunea capsulelor.

Siib numele de forme fruste, de forme anormale ale boalei lui Addison, de accidente acute apărînd în cursul acestei boale, s-au descris de diferiţi autori stări patologice foarte diferite de sindromul Addison.

Sergent şi Bernard, reunind un număr oarecare de asemenea fapte, propun cei dintîi crearea unui sindrom neaddisonian, care s-ar suprapune celui produs experimental prin distrucţiunea capsulară.

Majoritatea autorilor contemporani, considerînd că numai unele dintre semnele boalei lui Addison sînt în raport cu oprirea funcţiunilor renale, stabilesc deci un sindrom clinic particular, deosebit de boala lui Addison.

Acest sindrom se poate prezenta sub 3 forme :

a) forma fulgerătoare (moarte subită)
b) forma acută (autointoxicaţie repede)
c) forma subacută (autointoxicaţie lentă).

Formele acute ale acestei boale sînt caracterizate prin dureri abdominale şi lombare, anorexie, vărsături, diaree profuză şi prostraţie cu hipotermie, micşorarea pulsului şi tendinţă de colaps, sau agitaţiuni cu delir şi febră ; boala nu durează mai mult de 3–6 zile şi sfârşeşte mai totdeauna cu moartea subită. în cazurile subacute, sindromul lui Sergent-Bernard corespunde formelor fruste fără piele neagră ale boalei lui Addison, simptomele (astenia, durerile şi tulburările gastro-intestinale) evoluînd repede şi sfîrşind prin moarte, în cîteva săptămîni.

Şi pînă acum am putut distinge 2 sindrome în insuficienţa capsulară : unul, legat de pierderea forţei musculare şi a funcţiunii antitoxice, corespunzător probabil leziunilor corticale şi celălalt, în pierderea funcţiunii angiotonice, corespunzător, se vede, leziunilor medulare.

Hipotensiunea constatîndu-se printre semnele de insuficien suprarenală, unii autori susţin că o stare inversă de suprafuncţionar ar putea conduce la un rezultat invers, la hipertensiune. Aceasta, j cînd un rol important în patologia ateromului, artritelor şi unor boa de rinichi iar injecţiunea cu adrenalină producînd hipertensiune art rială şi chiar anevrism, în fine găsindu-se de unii autori în arteri scleroze şi în anume nefrite cu tensiunea arterială mărită, o hipe trofie a capsulelor, aceşti autori au presupus că o hiperfuncţiune capsulelor ar produce arterioscleroza.

însă, constatîndu-se că şi alte substanţe determinînd din cont o hipotensiune, pot produce ateromatoza, şi găsindu-se de mai mu autori, precum şi de mine, că în multe cazuri de arterioscleroza şi nefrită, capsulele nu sînt mărite, de multe ori chiar atrofice, pute zice că leziunile care s-ar produce prin mărirea capsulelor nu sînt fel bine stabilite.

Toate aceste constatări trebuiesc bine revăzute pe baza cercet rilor noastre care arată că capsulele suprarenale se pot îmbolnăvi totalitate de cele mai diferite leziuni, că cea mai mare parte a caps lelor, toată substanţa corticală sau medulară, sau ambele substan pot fi distruse sau hipertrofice, fără a da simptome suprarenale.

Aceste fapte ne impun cea mai mare rezervă în diagnosticul m cu seamă al insuficienţei sau al hiperfuncţiunii suprarenale.

REZUMAT

1) Examinînd o serie de 100 de cadavre umane cu diferite lezi patologice, în comparaţie cu un număr mare de organe de la indiv sucombaţi în urma accidentelor, precum şi un număr mare de anim cu *boale experimentale sau fără boale, şi a căror necropsie a f iăcută cu îngrijire, găsim că aîteraţiunile capsulelor suprarenale s mult mai frecvente decît presupun [alţi] autori.*

2) Semnalăm ca fapte noi, în ce priveşte starea normală a caps lelor, dispoziţiunea particulară a grăsimii după straturi sau în foca izolate, apoi trecerea pigmentului din stratul reticulat, în grăsim colorată.

3) Prin coloraţie cu Scharlach-hematoxilină se pot foarte bi aprecia leziunile în ce priveşte grăsimea ; se poate constata îndeosebi grăsimea e înmulţită, mai cu seamă în hipertrofia organelor în anu carcinome sau în hipertrofia altor organe şi că, din contră, lipseşte

obicei în cazuri de atrofie, de infecțiuni grave, septice, putride şi mai cu seamă în febra tifoidă.

4) In arterioscleroza şi pneumonie nu s-au găsit anume leziuni capsulare descrise de autori, ci o stare foarte variată a acestor organe.

5) Boalele infecțioase, care după cercetările mele au o tendință pronunțată de a se localiza pe capsulele suprarenale, sînt: sifilisul, mai cu seamă cel congenital; tuberculoza acută şi anume forme de tuberculoză cronică, difteria şi anume infecțiuni hemoragice.

6) In carcinome ale organelor splanhnice, capsulele suprarenale au fost găsite aproape totdeauna foarte hipertrofice, în trei cazuri au existat chiar adenome ale capsulelor. Acest fapt, nesemnalat pînă acum, poate fi interpretat, cu multă probabilitate, ca expresiunea unei funcțiuni antitoxice exagerate.

7) In tuberculoza acută şi diseminată, autorii afirmă că numai arareori capsulele suprarenale prezintă tuberculi, pe cînd în toate 6 cazuri ce ne aparțin, aceste organe au prezentat leziuni grave, anume şi tuberculi miliari.

8) Capsulele suprarenale prezintă modificări particulare. Mai cu seamă degenerescenta hialină e frecventă în tuberculoze şi în stări de scleroze sau degenerescente cronice. Şi această degenerescentă are tendința de a se localiza în anume straturi. De asemenea frecventă este o tumefacțiune aîbuminoasă cu necroza celulelor parenchimatoa$e, necroza sticloasă şi în genere necrozele locale sau generale. Mai trebuie semnalată hiperadipoza localizată sau generală, cu formare de cristale abundente, mai cu seamă în cazurile în care putem presupun.e o stagnațiune de grăsime.

9) Ca leziuni interstițiale, trebuie semnalată frecvența focarelor embrionare sau a unei adrenalite acute difuze, frecvența tibrozei şi sclerozei localizate în diferite straturi sau generală, apoi leziuni vasculare, tromboze, hemoragii, angiome.

10) Mai cu seamă frecvența şi localizarea acestor leziuni în cazuri unde nu există semne suprarenale trebuie semnalată, căci de multe ori se descriu din greşeală atare modificări ca leziuni grave suprarenale şi care se pun în legătură cu anume procese patologice. Numai într-un singur caz de distrucțiune hemoragică infecîioasă a capsulelor, am găsit mai multe simptome din cele mai importante care pot fi atribuite unei insuficiențe acute suprarenale ; nu mă îndoiesc însă că în multe boli infecțioase o parte din simptome sînt produse sau agravate prin leziuni grave ale capsulelor suprarenale.

CERCETĂRI ASUPRA GENEZEI UNOR BOALE DE RINICHI

Să-mi fie permis a expune academiei cercetările şi experienţele mele în ce priveşte geneza şi leziunile unor boale de rinichi, avînd importanţa lor în patologia şi chiar în terapeutica renală, explicînd originea şi esenţa unor boale renale, care pînă la aceste cercetări erau cu totul obscure.

Primele mele cercetări asupra rinichilor le-am «publicat în anul 1880, cînd am constatat pentru prima oară că există boale infecţioase ale rinichilor, la care microbii care produc boala se elimină prin urină; am arătat în acelaşi timp, că în acest caz, aceiaşi microbi se găsesc şi în rinichi şi că leziunile rinichilor sînt chiar produse de aceşti microbi. Am arătat că sînt microbi care circulînd în sînge, se localizează cu preferinţă în rinichi şi care din vase şi din glomeruli ajung în tubii uriniferi, producînd leziuni particulare ale vaselor şi ale parenchimului renal.

Am descris ca atare microbi, stafilococii, streptococii, proteii şi alţi microbi speciali.

In anul 1883 am arătat [1]) că, în adevăr, multe boale ale rinichilor ale căror cauze erau necunoscute sînt datorite infecţiunilor şi am determinat mai mulţi microbi producînd nefrite. Am arătat apoi că sînt şi multe boale cronice ale rinichilor, care nu sînt decît consecinţele acestor infecţiuni renale şi la care nu se mai găsesc microbii care au determinat nefrita. Asemenea am constatat că în boalele infecţioase, nu numai prezenţa microbilor în rinichi, dar şi prezenţa şi trecerea toxinelor microbiene produc nefrite.

[1]) Babeş, Orvoşi hetilaip, 1883 ; Babeş-Cornil, Journal d'anatomie,. dec. 1883 (N. A.).

Tot în anul 1883 [1]) am aflat că şi bacilul tuberculozei se loca zează în rinichi, mai cu seamă în glomeruli, şi că trece în urină, ast încît prin examenul urinei putem constata acest bacii şi putem fa astfel diagnosticul unei leziuni tuberculoase în sistemul urogenit ceea ce înaintea acestei descoperiri era de multe ori imposibil.

Am constatat în acelaşi timp că la tineri, de multe ori o blenora poate să deştepte o tuberculoză latentă a acestui sistem, care alt nu s-ar fi manifestat. Astfel tinerii care se infectează, pe lîngă blen ragie, pot căpăta şi tuberculoză manifestă.

în anul 1889 am publicat un studiu amănunţit asupra rinichiu în scarlatină [2]). în această boală importantă a copiilor, de multe cîteva săptămîni după încetarea eritemului şi a febrei, se dezvo edeme, apare albumina în urină şi mai cu seamă în ţară la noi, foa mulţi copii mor de nefrită scarlatinoasă.

Nu se ştia de unde vine această nefrită, pînă ce nu am lămu etiologia boalei. Am constatat anume de mult (1879), că microbul cunoscut al scarlatinei se însoţeşte cu unii microbi în lanţuri, strep coci, care contribuie la producerea amigdalitelor, anghinei scarla noase, bronşitei, bronhopneumoniei, ce însoţesc sau complică de mu ori scarlatină. Chiar după vindecare, aceşti streptococi rămîn dese îndărăt, în interiorul glanglionilor limfatici din jurul bronhiilor sau alte părţi ascunse ale organismului. Aici streptococul distruge înce cu încetul aceşti ganglioni, produce puroi, iar produsele toxice şi crobii trec în căile limfatice şi sanguine, şi se elimină prin rinic însă trecerea prin rinichi a acestor produse are un efect vătămă asupra lor ; am găsit în adevăr, în nefritele scarlatinoase, o iritaţiu însemnată în jurul vaselor, o degenerare a parenchimului şi nişte p ducţiuni hialine particulare, care astupă vasele glomerulilor. Aproa în toate cazurile am găsit şi streptococi în rinichi. Astfel se expl deci, pentru ce în urma scarlatinei, bolnavii par a fi vindecaţi şi frumai după cîteva săptămîni apare nefrita. Se explică şi faptul că răceală sau o alimentaţiune iritantă, predispunînd rinichii pentru bolnăvire, face să se nască această nefrită, pe cînd o temperatu egală, statul bolnavilor la pat şi o alimentaţiune cu lapte, care irită rinichii şi favorizează din contra eliminarea substanţelor toxi împiedică dezvoltarea acestei nefrite.

Am constatat mai departe că nu există numai o formă particul de nefrită în scarlatină (glomerulonefrita lui Klebs), ci că după sca

*) Babeş, Societe amatomique, ianuarie 1883, iunie 1883 (N. A.).

[2]) Babeş, ***Bacteriol. Unters. ub. sept. Proz. d. Kindersaîters,*** Veit & Co **PS**'ca, 1889 **(N. A.).**

tină se pot dezvolta aproape toate formele de nefrită, astfel încît diferite feluri de nefrite acute sau chiar foarte cronice pot fi de origine scarlatinoaşă *).

Am arătat anume că multe nefrite la adulţi îşi au originea de la aceste nefrite scarlatinoase, care vindeeîndu-se, creează un teren slab şi predispus pentru îmbolnăviri ulterioare ale rinichilor.

Insă cu aceste cercetări nu s-a explicat destul originea tuturor nefritelor. S-a stabilit de mult, că cele mai multe nefrite, *boala lui Brighi,* se dezvoltă în mod insidios, avînd apoi un mers mai repede sau mai lent. De multe ori pacienţii n-au avut niciodată scarlatină. Cu toate acestea, am constatat că cei mai mulţi nefritici au avut în antecedentele lor boale infecţioase, scarlatină, febră tifoidă, sarcină şi lehuzie cu complicaţiuni febrile, sau alte boale febrile aşa-zise gastrice. în multe atare nefrite, mai cu seamă în cele acute, am găsit în diferite puncte ale organismului focare de inflamaţie, bronşite, gastrite, gastroenterite, ulceraţiuni cronice, şi în aceste cazuri am putut cultiva din rinichi aceiaşi microbi care s-au găsit în aceste focare de infecţiune. Am putut deci să-mi exprim încă în anul 1884 convicţiunea, că cele mai multe nefrite se dezvoltă întocmai ca şi nefrita scarlatinoaşă din focare infecţioase, de multe ori latente sau ascunse, alimentaţiune iritantă, care slăbeşte rinichii şi-i pune în imposibilitate de a rezista microbilor sau toxinelor şi de a-i elimina destul de repede. în alte cazuri, alimentaţia şi anume schimburi chimice viţioase, în urma cărora se precipită săruri urice sau oxalice în rinichi, aşa numita diateză urică sau oxalică, în fine iritaţiuni toxice ale rinichiului prin săruri de plumb, de mercur, prin alcool, fosfor etc, vor produce asemenea modificări grave ale rinichilor, care singure vor determina o nefrită, sau care vor crea un teren favorabil acţiunii microbilor şi toxinelor.

Una din cauzele frecvente ale îmbolnăvirii cronice a rinichilor este arterioscleroza, care de multe ori este chiar localizată în rinichi. Cauzele acestei localizări sînt puţin cunoscute. După cercetările mele, această localizare este în anume cazuri, secundară.

Autorii francezi au presupus că o strîmtoare congenitală a arterelor ar putea da naştere la arterioscleroza renală. într-adevăr, arterioscleroza este în multe cazuri consecinţa unei presiuni arteriale mărite, precum s-a documentat aceasta prin experienţe la animale, la care s-au introdus substanţe ce măresc presiunea arterială, precum este adrenalina.

Babeş, *Nefrita scarlatinoaşă,* **Analele Inst de Bacteriologie, ÎI, 1890 (N. A.).**

Tot sîngele trebuind să treacă prin rinichi pentru a fi curăţit de substanţele uzate, dacă arterele renale sînt insuficiente, ele vor fi sub o presiune mai mare şi se vor îmbolnăvi de arterioscleroza. însă astfel nu se poate explica majoritatea cazurilor de arterioscleroza renală.

într-adevăr, există multe cazuri, unde arterele sînt bine dezvoltate, unde însă rinichiul este îmbolnăvit din cauza iritaţiunilor cronice, distrugîndu-se o cantitate de glomeruli, adică de aparate de filtraţiune a sîngelui din rinichi.

în acest caz, arterele care nu pot vărsa sîngele lor în filtrele glomerulare se găsesc sub o presiune prea mare şi se vor scleroza.

In fine sînt alte cazuri, a căror origine, dintr-o *hipoplazie congenitală,* am stabilit-o printr-un examen amănunţit al leziunilor.

O mare parte din rinichii bolnavi prezintă anume particularităţi, indicînd o dezvoltare insuficientă de la naştere [1]). Aceşti rinichi rămîn prea mici, sînt mai mici decît în orice altă boală a rinichilor ; pe cînd în boala lui Bright ambii rinichi sînt egali, aici un rinichi e întotdeauna mult mai mare decît celălalt. Pe lîngă aceasta, au prea puţine tuburi şi glomeruli, astfel încît nu funcţionează decît cu anevoie, se găsesc la limita suficienţei. într-adevăr, s-a arătat prin experienţe că un animal poate să trăiască cu un singur rinichi şi chiar cu ceva mal puţin, însă amîndoi rinichii hipoplastici nu numai că sînt mai mici decît un singur rinichi normal, dar conţin mult mai puţin parenchim decît un rinichi normal. Din această cauză, cel mai mic iritament sau cea mai mică piedică care nu ar avea nici o influenţă asupra rinichiului normal, se va resimţi asupra acestor rinichi hipoplastici producînd o reţinere în organism a substanţelor toxice din sînge care ar trebui eliminate prin urină, adică dînd naştere la uremie.

Am dovedit că aceşti rinichi hipoplastici nu s-au dezvoltat destul au rămas în stare fetală sau embrionară, fiind situaţi de obicei mai jos decît rinichii normali, avînd ureter mai subţire şi lobulaţiunea fetală pronunţată, cu lipsa buzelor anterioare. Au un număr mai mic de piramide, glomerulii avînd un caracter embrionar şi tubii avînd tendinţe la o dezvoltare atipică. In acelaşi timp arterele sînt scleroase, devenind de un calibru insuficient Aici neapărat arterioscleroza se explică prin insuficienţa renală şi nu insuficienţa renală din arterioscleroza, căci insuficienţa renală este aici congenitală, pe cînd calibrul arterelor era suficient la început.

Pe cînd arterioscleroza primitivă a rinichilor se produce la oameni

* în vîrstă, această hipogeneză renală cu arterioscleroza secundară este

[1]) Babeş, ***La nephrite hypogenetique,*** **Semaine Medicale, 8 feb., 1905 (N. A.).**

mai mult o boală a adolescenţei şi mersul boalei este caracteristic. Copiii sau tinerii, sănătoşi în aparenţă, mor în mod subit de o apoplexie cerebrală, sau de un edem al pulmonilor, sau se îmbolnăvesc şi mor repede de alte forme foarte acute de uremie. Altădată, observăm Ia atare persoane o pneumonie limitată sau altă boală infeeţioasă uşoară. Deodată însă, apar la aceşti indivizi purtători de rinichi hipoplastici, semnele unei uremii de care mor repede.

Acestea sînt formele clasice ale hipoplaziei renale mă întreb însă dacă şi alte forme de nefrite, mai puţin acute, nu se pot explica printr-o hipoplazie mai puţin aparentă. Se observă anume, că mulţi indivizi fiind expuşi la aceeaşi cauză de boală, numai unii se îmbolnăvesc de rinichi. La aceşti indivizi, rinichii sînt neapărat predispuşi pentru boală. Unii vor fi avut mai înainte o boală de rinchi sau de vezică urinară, sau o strictură uretrală, sau au suferit de infecţiuni care pun rinichii într-o stare de rezistenţă diminuată ; rămîn însă îmbolnăviri pentru care nici una din aceste cauze nu poate fi dovedită. Aceste persoane au probabil rinichi hipoplastici, mai mult sau mai puţin pronunţaţi. Într-adevăr, examinînd atare rinichi, am putut de multe ori descoperi vestigiile unor stări fetale sau unei insuficienţe.

într-o altă ordine de idei sînt chibzuite alte cercetări ale mele, avînd de scop a arăta *specificitatea şi reacţiunile particulare ale ţesutului renal.* Am găsit anume, că rinichiul conţine ţesuturi de diferită valoare patologică şi de o diferită sensibilitate faţă de influenţele vătămătoare. Substanţa corticală este mai mult influenţată prin iritaţiuni arteriale, pe cînd piramidele sînt sub influenţă venoasă ; sînt anume microbi care se localizează şi produc o boală a substanţei corticale şi alţii care produc leziuni ale substanţei medulare ; astfel, am descris *nefrite piramidale* produse prin micorbi, anume prin streptococi hemoragiei, şi Levaditi a descris atare leziuni medulare produse de anume substanţe toxice.

Aceste cercetări arată deci o sensibilitate specifică a ţesutului cortical şi a celui medular.

într-o lucrare publicată de mine împreună cu d-na dr. Densuşeanu-Puşcariu[1]), am arătat mecanismul intim al genezei nefritelor medulare, produeîndu-se substanţe hialine particulare, degenerarea vaselor şi hemoragii în substanţa medulară, sub influenţa a anumiţi microbi.

[1]) **Babeş-Densuşeanu,** ***Nephrite hematogene des pyramides,*** **Arch de Med. exper., 1902, nr. 2 (N. A.).**

Rinichiul prezintă în aceste cazuri o înfăţişare particulară, leziunea piramidelor fiind de un aspect slăninos şi o paliditate care contrastează cu hiperemia substanţei corticale. Aceste nefrite sînt din cele mai acute şi devin în curînd mortale.

Studiind mai de aproape leziunile fine ale rinichilor în diferite nefrite, profitînd de metode noi de investigaţiune, am stabilit în timpul din urmă o serie de fapte necunoscute pînă acum şi care au importanţa lor practică.

Anume, coloraţiunea cu Scharlach şi hematoxilină a pieselor proaspete ne-a dat rezultate surprinzătoare.

încă înaintea cercetărilor noastre s-a constatat că părerea anterioară, după care prezenţa grăsimii în rinichi ar însemna întotdeauna o îmbolnăvire gravă a rinichilor, este greşită şi că în rinichii normali chiar anume părţi, aşa ansele lui Henle, conţin de multe ori puţină grăsime.

Cercetările mele au mers însă mai departe, arătînd *unde şi* **în** ce *împrejurări se găseşte grăsime în rinichi, ce* însemnează şi care este însemnătatea grăsimii în diferitele părţi ale rinichilor. în expunerea, acestor rezultate am fost ajutat de elevul meu dl. D. I. Iarca,

În cele mai multe tratate clasice de anatomie patologică şi în toate lucrările cunoscute franceze şi germane, se menţionează că prezenţa 'grăsimii în ţesutul rinichiului, fie în parenchimul său, fie **în** ţesutul său interstiţial, e considerată ca o leziune gravă. Din cercetările noastre rezultă tocmai contrariul. Printre 60 observaţiuni, în 52 de cazuri, adică peste 85%, am găsit grăsime în rinichi. Observaţiunile noastre cuprind rinichi de toate categoriile, nefrite parenchimatoase, nefrite interstiţiale acute şi cronice, nefrite mixte, rinichi mai alteraţi sau foarte puţin bolnavi sau chiar normali ; aproape **în** toate am găsit grăsime. De remarcat e faptul că n-am găsit de loc grăsime în rinichi cu totul sănătoşi. Din 60 de cazuri am 5 observaţiuni unde rinichii nu prezentau nici o leziune microscopică sau macroscopică şi în nici unul din aceste cazuri n-am găsit vreo urmă de grăsime, asemenea la oameni tineri morţi prin accidente şi la animale tinere şi cu totul sănătoase, n-am găsit grăsime, pe cînd la animale mai bătrîne, mai cu seamă la cîini, la păsări îngrăşate nu prea tinere, precum şi la animale moarte de boale infecţioase am găsit de multe ori grăsime. Prin urmare, am putea afirma că atunci cînd într-un rinichi este grăsime, acel rinichi nu e perfect sănătos şi dacă nu are grăsime, atunci în W/o din cazuri nu e bolnav, căci am găsit şi 3 cazuri de rinichi bolnavi, unde nu era grăsime de loc. De multe ori e destul ca să fie

o leziune cît de neînsemnată în rinichi, ca să găsim şi grăsime în acest organ.

Hemoragii şi grăsime. In locurile unde dintr-b cauză oarecare este hemoragie, se vede grăsime în mijlocul focarelor hemoragice. Aici s-au adunat multe leucocite în urma hemoragiei, s-a născut ţesut embrionar, şi pe unde am găsit ţesut embrionar, am găsit şi grăsime ; e probabil că grăsimea a fost adusă în aceste locuri prin căile limfatice, apoi înglobată în leucocite. Ţesutul embrionar, în mijlocul căruia mai ales era grăsime, era format în aceste cazuri mai mult din mononucleare mici şi mari, puţine polinucleare şi foarte rare fibroblaste.

Necroză şi grăsime. în cazurile unde am găsit necroză, în focarul de necroză nu s-a găsit niciodată nici o picătură de grăsime.

La periferia focarelor de necroză din contra, se găseşte de regulă multă grăsime. Aşa, într-o observaţie, se vede că unde este necroză nu e grăsime, dar la periferie, epiteliul tubilor conţine multă grăsime.

Se pare că ar exista un antagonism între necroză şi grăsime. Grăsimea este rezultatul unei deranjări însemnate a ţesutului renal, mai cu seamă a protoplasmei, dar această deranjare trebuie să fie un proces vital.

Dacă o parte din ţesutul renal e deodată necrozată, atunci nu se produc condiţiunile necesare pentru apariţiunea grăsimii. Am putea aşadar zice că grăsimea în rinichi înseamnează *o* îmbolnăvire, dar nu moartea ţesutului renal. Ţesutul necrozat, care se află în mijlocul unui ţesut sănătos, lucrează ca un corp străin, irită ţesutul dimprejur, produce inflamaţiune, infiltraţiune embrionară şi apoi scleroza.

în acest ţesut inflamat, embrionar sau sclerozat, se găseşte grăsime ori din protoplasma celulară ori venind din afară, fiind expresiunea ori a unei leziuni vitale ori a unei nutriţiuni abundente, grăsimea necesară pentru repararea pierderilor de substanţă. O formă particulară reprezintă infarctul hemoragie cu necroza ţesutului şi cu vasele foarte dilatate şi pline de leucocite, conţinînd cantităţi mari de grăsime, pe cînd ţesutul mort nu are grăsime. Aici neapărat că leucocitele au înglobat grăsimea, probabil transformînd astfel oarecare substanţe din focarul necrozat.

Grăsime in lumenul vaselor. Un fapt foarte important şi nemenţionat pînă acum de alţi autori, este prezenţa grăsimii în lumenul vaselor sanguine de calibru mare sau mic. Trebuie să distingem 2 forme : 1) embolii grăsoane, 2) grăsime provenind din hialin,. adică lumenul vaselor sanguine fiind obstruat cu dopuri hialine, care în

parte erau transformate în grăsime. Josue şi Alexandrescu, în lucrarea lor asupra arteriosclerozei renale, vorbesc de grăsimea care se află în peretele vaselor sanguine ale rinichilor, dar prezenţa grăsimii în lumenul vaselor nu e menţionată nicăieri. Se pare că această leziune, astuparea vaselor cu dopuri grăsoase, are o importanţă mare : aşa, în unele locuri, se vede cum vasul sanguin aferent şi eferent al unui glomerul e complet obstruat de un dop de grăsime provenită din hialin. Se înţelege că acel glomerul, deşi nu prezintă altă leziune, e cu desăvîrşire compromis din punct de vedere funcţional, căci glomerulul este una din piesele cele mai importante ale filtrului renal. Daj nu numai vasele mici sînt uneori astupate cu dopuri de grăsime, dar chiar vasele mai mari, de calibru mijlociu, prezintă această leziune. De multe ori grupe de vase sau artere cu ramificaţiunile lor, sînt astupate... De remarcat e faptul că în cazurile cînd găsim grăsime din hialin în lumenul vaselor, nu se găseşte totdeauna şi halin sau grăsime în peretele vaselor. în atare cazuri nu se poate explica prezenţa hialinului şi grăsimii (din hialin) prin aceea că acestea ar fi trecut din peretele vasului în lumen, ci trebuie presupus că în aceste vase se formează tromburi hialine care apoi devin grăsoase.

Am zis că se găsesc picături de grăsime şi în lumenul unor vase mai mari, mai cu seamă în arterioscleroza generalizată, mai puţin în cea renală; se înţelege că această leziune are importanţa sa, căci se ştie că vasele renale sînt terminale, adică n-au anastomoze, prin urmare tot ţesutul renal care primea sînge de la vasul astupat prin grăsime este compromis. Din fericire, această leziune e mai rară, n-am găsit din 60 de cazuri decît de vreo 5 ori şi atunci erau numai puţine vase în cîmpul microscopic, al căror lumen era obstruat cu grăsime. De obicei arterele care conţin în lumen grăsime au intima îngroşată sau conţin incluziuni de grăsime şi hialin, în peretele lor.

Grăsime interstiţială. în mijlocul ţesutului interstiţial conjunctiv, mai ales în piramide, se găseşte adeseori grăsime în apropierea sau chiar la nivelul unor leziuni mai mult sau mai puţin importante. Aşa uneori ţesutul interstiţial e omogen edemaţiat, îngroşat, metacromatic Şi conţine grăsime. Alteori, de-a lungul vaselor sanguine, în afara acestora, se vede ţesut hialin în parte sau în totalitate transformat în grăsime. Uneori, în ţesutul interstiţial neîngroşat, se văd nişte celule particulare lungăreţe (care probabil sînt destinate a deveni celule conjunctive), turtite în raport cu membrana proprie a tubilor ; celulele acestea conţin grăsime. Este probabil un ţesut embrionar, care urmează

unei inflamaţiuni ; am arătat anume, că unde există inflamaţiune în rinichi, se găseşte de obicei şi grăsime, nu numai în interiorul leucocitelor polinucleare dar şi în cele mononucleare şi anume în fibrobiaste. în alte cazuri de nefrită, tot ţesutul interstiţial conţine grăsime, în parte liberă, în parte închisă în fibroblastele tumefiate ; aşa se vede deci, că aici grăsimea nu este expresiunea unei simple degenerări, ci că din contra, însemnează o activitate şi o nutriţiune mai abundentă a celulei.

Grăsime în parenchim. Am arătat că grăsimea din tubii lui Henle şi din tubii drepţi are puţină importanţă. Mai importantă este prezenţa grăsimii în tubii contorţi, iar cazurile în care tubii contorţi prezintă grăsime în mod difuz sînt cele mai grave. De multe ori am găsit grăsime în lumenul unor tubi drepţi. Epiteliul acelor tubi prezintă semnele unei intumescenţe tulbure sau alteori leziuni mai pronunţate vacuolare, hialine etc. şi în lumenul tubilor se vedeau celule rotunde mononucleaTe, pline cu grăsime şi dopuri de hialin în parte metamorfozate în grăsime. De obicei, cînd se găseşte grăsime în lumenul tubilor drepţi, celulele epiteliale ale tubilor sînt descuamate, rupte de la membrana bazală, alteori proliferate. Grăsimea, dacă nu este prea abundentă în celulele tubilor, se găseşte între nucleu şi membrana proprie.

Frecvenţa grăsimii în diferitele părţi ale rinichilor. în ansele Henle există mai frecvent grăsime decît în orice altă parte a rinichiului, într-adevăr, în 23 cazuri de nefrită interstiţială, din 25 cîte am examinat, am găsit grăsime. La 13 din acestea, am găsit grăsime în epiteliile anselor lui Henle şi anume de regulă grăsimea era aşezată în interiorul celulei, între nucleul şi membrana bazală. în celelalte 10 cazuri de nefrită interstiţială, grăsimea era astfel distribuită : în 6 cazuri în tubii contorţi, în epiteliile acestor tubi, în 18 cazuri grăsimea mai exista în ţesutul interstiţial hialin edemaţiat sau embrionar. într-un caz, unde bolnavul avusese albumină 0,25 g la mie, am găsit grăsime în unele vase limfatice. **în** 16 cazuri, am găsit grăsimea în epiteliile tubilor drepţi. în fine, în 4 cazuri de nefrită interstiţială, am găsit grăsime în glomerulii sclerozaţi.

în 10 din 15 cazuri de nefrită parenchimatoasă, am găsit grăsime în tubii drepţi, în interiorul celulelor epiteliale sau în lumenul tubilor. în 8 din cele 15 cazuri, grăsimea era în tubii contorţi. în toate 3 cazuri de nefrită interstiţială acută, examinate, am găsit grăsime ; în 2 din aceste cazuri, în ansele lui Henle.

în cele 10 cazuri de nefrită mixtă, ce am examinat, în toate am găsit grăsime. Dar numai în 3, grăsimea era în ansele lui Henle. **în** alte 5 cazuri, am găsit grăsime în celulele epiteliale ale tubilor drepţi. într-un caz de nefrită mixtă, am găsit grăsime în mai toate părţile rinichiului. Aşa, în glomeruli grăsime din hialin, în tubii contorţi, în tubii drepţi, în ansele lui Henle, grăsime în celule, asemenea în vasele sanguine şi în tot ţesutul interstiţial.

în arterioscleroza renală ,s-a găsit întotdeauna grăsime **în** peretele vaselor şi, în 4 din 6 cazuri, în lumenul vaselor ; mai era grăsime în focare embrionare, în ţesut interstiţial, şi în 3 cazuri în glomeruli şi în peretele capsulei lui Bowmann. **în** cele mai multe cazuri, grăsimea nu era răspîndită în tot rinichiul, ci numai în anumite sisteme ide tuburi; numai în 3 cazuri de nefrite parenchimatoase foarte grave, toţi tubii conţineau multă grăsime.

în total, din 60 de cazuri de rinichi bolnavi, am găsit grăsimle în ansele lui Henle în vreo 60Vo, în tubii drepţi **în** 50%. **în** al treilea rînd ar veni tubii contorţi, în al patrulea ţesutul interstiţial, apoi glomerulii şi în fine vasele sanguine.

In rezumat, cercetările mele arată că grăsimea în rinichi, contrar celor afirmate pînă acum, e foarte frecventă.

1) E suficient să existe o leziune cît de neînsemnată a rinichiului ca să fie grăsime. **în** cazurile examinate, chiar în cazuri fără manifestări renale, se poate găsi grăsime în rinichi.

2) în cazurile unde rinichii erau cu totul sănătoşi, de regulă nu exista grăsime.

3) De obicei, în locurile unde e necroză în rinichi, nu este grăsime, din contră, în jurul focarelor de necroză, există.

4) Sînt granulaţiuni anume în interiorul celulelor parenchimului renal, între nucleu şi membrana proprie, destinate a primi grăsimea. Mai tîrziu grăsimea invadează protoplasma. Un loc aparte ocupă grăsimea din celulele proliferate şi descuamate ale tubilor, ocupînd de la început toată protoplasma. Pe cînd în tubii contorţi grăsimea difuză, de obicei, compromite viaţa celulei, în proliferaţiunea epiteliilor, cu toată invaziunea grăsoasă, nucleii rămîn intacţi.

5) Grăsimea din rinichi provine ori din protoplasma celulară, °ri din hialin care se transformă de multe ori în grăsime; o adevărată infiltraţiune grăsoasă, venind din afară, n-am observat la om

6) Grăsimea este de multe ori pigmentată printr-un lipoerom şi această grăsime resorbindu-se, pigmentul rămîne, produeîndu-se o varietate de pigmentaţiune renală.

7) Prezenţa grăsimii e foarte frecventă în ansele lui Henle şi în piesele intermediare, mai frecventă decît în orice altă parte a rinichiului, apoi este frecventă în tubii drepţi şi contorţi. în tubii contorţi se găseşte aproape întotdeauna între nucleu şi membrana bazală, fiind aşezată la început în unele granulaţiuni particulare alle protoplasmei.

8) Grăsimea se găseşte : a) în cazurile de nefrită parenchimatoasă şi în degenerescente, într-o întindere mare şi ocupînd toate epiteliile, cu excepţiunea unor cazuri cu o necroză foarte acută şi generală, b) în cazurile de descuamaţiune şi proliferare ale epiteliilor tubilor. Aici grăsimea se găseşte mai cu seamă în celulele proliferate şi descuamate, c) în nefritele interstiţiale, grăsimea este asemenea foarte frecventă, ocupînd grupe de contorţi ori ansele lui Henle, ţesutul interstiţial şi glomeruli pe cale de scleroză, d) în anterioscleroza renală, grăsimea ocupă mai cu seamă peretele arterelor, precum şi de multe ori lumenul vaselor, mai cu seamă pe acela al arterelor mici şi ale glomerului. în aceste părţi, grăsimea se dezvoltă în interiorul substanţei hialine. Tot astfel se dezvoltă şi în ţesutul interstiţial tumefiat, hialin, al piramidelor, precum şi de multe ori în cilindri hiailini şi în masele hialine diri interiorul chistelor, însă şi în aceste cazuri grăsimea e foarte frecventă şi în epiteliile tubilor. e) Sînt cazuri de insuficienţă renală cu /leziuni neînsemnate, un început de arterioscleroza, unde grăsimea nu se găseşte decît sub formă de picături în curentul sanguin şi în interiorul arterelor renale, f) în cazurile de inflamaţiune acută, focarele inflamatorii conţin de multe ori grăsime intra- sau extracelulară în epiteliile tubilor cuprinşi în aceste focare, precum şi în cei din jurul lor. g) în infarctele hemoragice, ţesutul necrozat nu. conţine grăsime, dar vasele dilatate din regiunile periferice ale infarctului conţin numeroase leucocite pline cu grăsime.

în fine îmi permit a aminti cercetările mele asupra degenerării şi neoplaziei renale. în nefrite cronice putem întotdeauna observa procese de regenerare din partea tubilor renali, cu toate că acestea nu reuşesc niciodată să producă tubi cu funcţionare normală şi care ar putea înlocui tubii distruşi ; numai epiteliile se pot regenera în mod destul de complet în unele forme de nefrite descuamative. Aici, putem observa şi dese figuri cariochinetice. Cele mai însemnate proliferări ale epiteliilor şi ale tubilor se observă în rinichii hipogeneticii unde se formează adevărate focare sau noduli neoplaziei, unde grupe de tubi şi-au schimbat tipul tubular şi unde se nasc alveole comunicante /umplute cu celule epiteliale proliferate şi cu numeroase cariochineze. Aceste focare prezintă forme de trecere între regenerare atipică şi între neoplazii şi tumori.

Presupunem deci, că şi carcinomele primitive renale se produc mai mult în rinichi hipogenetici sau din părţi hipogenetice sau rătăcite din interiorul rinichilor, că aceste neoplazii încep cu proliferaţiuni regenerative, care apoi degenerează, producînd adevărate neoplazii[1]).

Domnilor colegi, reiese din cercetările mele aici expuse că boalele de rinichi nu se nasc cu orice ocaziune şi la orice epocă a vieţii. Cele mai multe nu sînt decît complicaţiunile şi resturile unor boale infecţioase, mai cu seamă a scarlatinei, a stării puerperale şi a boalelor beşicii sau a sistemului urogenital în genere. Alte boale de rinichi se produc pentru că rinichiul a fost de la naştere la limita suficienţei sale, adică era aşa de mic, încît abia putea satisface cerinţele, astfel încît cea mai mică vătămare a rinichilor va putea să producă semne de insuficienţă, adică o boală gravă la rinichi. în fine, arterioscleroza poate avea un efect vătămător asupra rinichilor, însă din cercetările mele, reiese că şi în arterioscleroza trebuie o dispoziţiune, o strîmtorare a vaselor renale sau o hipogeneză renală, pentru ca arterioscleroza să se localizeze în rinichi.

Este deci exagerată frica de nefrită şi acei care sînt ameninţaţi a o căpăta, adică copiii cu scarlatină, lehuzele, cei care suferă de boale infecţioase sau convalescenţii, arterioscleroticii şi acei care au oarecare semne de insuficienţă renală sau de boale ale aparatului urogenital, n-au decît să aibe o deosebită atenţiune asupra stării rinichilor, să păzească rinichii de orice iritaţiune pentru a nu căpăta nefrită, nici dispoziţiuni pentru această boală atît de gravă şi penibilă.

Precum copiii scarlatinoşi, dacă rămîn la pat, nu se expun răcelii, se îngrijesc bine şi se nutresc numai cu lapte, nu vor căpăta nefrită, acelaşi regim va prezerva rinichii şi în alte boale infecţioase şi în convalescenţa lor.

Dar şi în arterioscleroza şi în boalele cronice ale aparatului urogenital, şi în general în cazurile unde examenul urinei ar indica

[1]) **Babeş**, ***Primärer Nierenkrebs,*** **Pester med. Presse, 1882 (N. A.).**

urmele unei stări de slăbiciune a rinichilor, se impune o îngrijire) particulară a lor, printr-o viaţă liniştită şi printr-un regim potrivit.

Aşadar, şi aceste cercetări ştiinţifice au valoarea lor practică, arătînd că, precum boalele infecţioase, aşa şi nefritele sînt uşor de prevenit, dar că este aproape imposibil, din cauza degenerării profunde şi regenerării funcţionale anevoioase a organului, . a vindeca în mod radical nefrita declarată.

SUBSTANŢELE COLORABILE CU GRAM-WEIGERT (GRAMOFILE) ÎN RINICHII BOLNAVI

Tratînd rinichiul prin metoda lui Gram-Weigert, se constată adesea că în afară de anumiţi microbi şi de fibrină intravasexilară, se găsesc acolo şi alte părţi colorate în acelaşi fel. Foarte puţin aparente în rinichiul normal, acestea pot să devie foarte evidente în diferite maladii.

Pentru a pune în evidenţă aceste părţi, am tratat secţiunile rinichilor bolnavi provenind din autopsii, în următorul mod : bucăţele mici de rinichi întărite de formol, au fost secţionate prin microtoame cu ghiaţă, în urmă tratate cu carmin şi cu Gram-Weigert, înlocuind alcoolul cu xilol-anilină. Mai întîi, se observă adesea pe aceste piese că capsulele lui Bowmann prezintă imediat sub epiteliul lor un mic strat omogen, care se colorează în albastru închis. De asemenea pereţii anumitor anse glomerulare iau această coloraţie. In boalele cronice, avînd o anumită influenţă asupra rinichiului, dar fără a produce nefrite propriu-zise, se observă o îngroşare a păturii gramofile a capsulelor ; acest strat lipseşte în glomerulii sclerozaţi, şi resturile mai mult sau mai puţin stangu'late ale glomerulilor sînt adesea gramofile, de asemenea iau Gram anumiţi cilindri hialini.

In nefritele scleroase, părţile gramofile ocupă în teză generală aceleaşi părţi. Cu toate acestea se văd mulţi cilindri micşti, adică coloraţi parte în albastru şi parte în roşu. Trebuie observat că nucleii epiteliilor se colorează în roşu şi că celule embrionare, care infiltrează ţesutul interstiţial al canaliculelor, prezintă nuclei coloraţi în violet sau albastru. In nefritele acute, mai ales parenchimatoase sau toxice, se văd prea puţin substanţe gramofile, aşa în cazul de*

icter grav, nefrită scarlationasă, dizenterie etc.; pe cînd în cea mai mare parte din nefritele interstiţiale acute infecţioase, substanţele gramofile sînt foarte evidente. Aşa într-o nefrită scarlatinoaşă cu ulceraţii amigdaliene, rinichiul este presărat de focare embrionare perivasculare şi periglomerulare, vasele nu prezintă substanţe gramofile, dar capsulele glomerulilor sînt enorm de îngroşate prin substanţele gramofile, astfel că aceşti glomeruli formează adevărate pete mici albastre în mijlocul focarelor embrionare. Mai sînt substanţe gramofile în celulele epiteliale ale unor anumite canalicule, sub formă de picături, despărţite sau în formă de strugure, pe cînd mijlocul canaliculelor este ocupat de cilindri gramofili sau de o reţea de fibrină. Pe alocuri, membrana bazală a canaliculelor prezintă asemenea coloraţiuni gramofile. într-un caz de abces pleural după o febră tifoidă, se găseşte aceeaşi substanţă dar mai puţin pronunţată, cu aceeaşi localizare, într-un caz de anemie profundă în urma unei gangrene pulmonare cu hipertrofia splinei şi a ganglionilor, se găsesc mase gramofile în capsulă şi în glomeruli, tot astfel în tuberculoză.

într-un caz de distrugere sfaceloasă a amigdalelor, cu hematoame ale capsulei suprarenale şi tromboză a venelor renale, se constată focare întinse inflamatorii şi necrotice ale rinichilor. Coloraţia cu Gram pune în evidenţă şi gramofilia capsulelor glomerulare. într-un caz de flegmon al gîtului şi al mediastinului cu nefrită hemoragică, părţile gramofile sînt foarte evidente aici e vorba nu numai de o transformare a capsulei, dar se găsesc foarte adesea şi grupuri de vase mici lipite de glomerulii lor, învelite de o zonă largă gramofilă ; sînt mai ales foarte mulţi glomeruli .... invadaţi de această substanţă. Se mai găsesc tot aci canalicule care conţin în epiteliu şi în membrana bazală mase mari gramofile. în piramide, gramofilia membranelor bazale a anselor lui Henle este foarte pronunţată, aşa că anumite canalicule par cu totul ocupate de substanţă albastră.

Abcese multiple în regiunea retroiaringeană, numeroase abcese în rinichi. Puţină substanţă gramofilă capsulară, mulţi cilindri gramofili în canalicule, puţină fibrină colorată parte în albastru, în vase. Cilindri lungi şi gramofili în piramide.

Aortite. Puţină substanţă gramofilă capsulară şi glomerulară. Mici focare de canaliculi conţinînd mase omogene neregulate, colorate în albastru închis. Aceste canalicule sînt foarte dilatate, epiteliul este palid şi chiar dispare, masele albastre nu umplu lumenul. Mai multe celule epiteliale ale canaliculelor labirintului conţin picături de substanţe gramofile.

Febră tifoidă. Capsulele dilatate cu un strat de substanţă gramofilă. Mici glomeruli înveliţi de o masă mare de gramofil cu proliferaţiunea de epiteliu capsular. Cîţiva cilindri albastru închis, mai cu seamă în ansele lui Henle. Multe substanţe gramofile plecînd de la membrana bazală a anselor.

Febră tifoidă; nefrită tuberculoasă. într-un alt caz de tifus, este o nefrită acută interstiţială cu mase hemoragice şi cu tuberculoză renală acută. Substanţa gramofilă capsulară se află în anumite canalicule, mai cu seamă în ansele lui Henle, membrana bazală foarte îngroşată colorată în albastru. Cîţiva cilindri în centru coloraţi în albastru, mici focare gramofile formate de canaliculele conturate şi dilatate, înconjurate de celule embrionare, prezentînd o proliferaţie extraordinară a epiteliului şi conţinînd mase albastre închis, neregulate, în cantităţi mari. Tuberculii nu prezintă substanţe gramofile.

Pneumonie, hipertrofia inimii şi endocardită cronică, pielonefrită. Invazia de-a lungul arterelor, a unui mare bacii semănînd cu o bacterie, plecînd de la bazinet. Ţesutul rinichiului este redus la mici chiste conţinînd mase hialine, în parte gramofile. Glomerulii sînt scleroşi, capsula nu e gramofilă, numai cîteva anse glomerulare sînt gramofile.

Infarctus. Rinichii conţin puţină substanţă gramofilă mai cu seamă în vasele trombozate ; nu este substanţă gramofilă în capsule şi glomeruli. Cîţiva cilindri gramofili.

Pielită, pielonefrită şi abcese mici. Rinichii conţin mult ţesut embrionar difuz şi mici focare şi abcese limitate, conţin cantităţi enorme de mici bacili. Cîţiva cilindri hialini şi gramofili.

Rezultă din aceste observaţii că rinichii normali, mai puţin modificaţi, nu conţin sau conţin numai urme de substanţe colorate cu Gram-Weigert, pe cînd în cea mai mare parte din rinichii bolnavi, mai ales în nefrite infecţioase, în pielonefrită, tuberculoză acută, se găseşte multă substanţă de aceasta. E localizată mai adesea în capsulele glomerulare şi mai ales în glomerulii mici.

O altă localizare este membrana bazală a canaliculelor. Formează teci groase, străbătînd cu ansele lui Henle în substanţa medulară. Adesea, se găseşte puţin din această substanţă, în capilarele glomerulare. în fine, o mare parte din cilindrii renali se colorează de asemenea prin acest mijloc. E vorba de cilindri hialini, unde o parte sînt coloraţi în albastru, cîteodată numai partea lor centrală sau periferică,

alții sînt colorați in roşu; trebuie să distingem masele gramofile, omogene, neregulate/ care se găsesc în mijlocul unor anumite canalicule dilatate, lipsite de epiteliu sau cu epiteliu degenerat. Această modificare poate fi constatată mai ales în cazurile de nefrită cronică. Trebuie insistat asupra faptului că substanțele gramofile lipsesc aproape, nu numai în rinichii normali dar adesea chiar în rinichii atinşi de o simplă degenerare şi cîteodată chiar în cazuri de nefrite acute infecțioase.

SLĂBICIUNEA INIMII

Boala cea mai frecventă între anul al 45-lea şi al 56-lea al vieţii şi de care mor cei mai mulți oameni la această vîrstă de o moarte bruscă eiste .slăbiciunea inimii.

Mulți dintre aceşti bolnavi se cred sănătoşi sau bolnavi de stomac, sau de ficat, sau de neurastenie, pe cînd în adevăr ei sufăr de inimă. La oamenii muncitori şi siliți de a lucra greu, boala nil durează mult, ci se sfîrşeşte după cîteva luni sau 1—2 ani cu moartea, pe cînd dacă boala este cunoscută la timp şi îngrijită bine, bolnavii # se pc-t ameliora pentru mult timp, murind însă mulți, tot de o moarte subită din cauza acestei boale, sau de alte boale de care s-ar fi putut vindeca, dacă n-ar fi avut inima slăbită.

Boala se produce fără o cauză aparentă, în mod brusc sau încetul cu încetul, bolnavul observînd numai că oboseşte mai uşor, capătă bătaie de inimă, pulsul repede, sau neregulat, sau intermitent, chiar după mici oboseli, sau după o masă mai abundentă, sau chiar fără nici o cauză vizibilă ; altă dată începe chiar cu unul din accesele teribile cunoscute sub numele de astm cardiac sau de *angina pectoris,* care dispare pentru a reveni sau este urmată de o moarte subită.

De obicei însă boala se produce în urma boalelor organice ale inimii, a boalelor infecțioase, a boalelor de rinichi sau ale arterelor; se mai produce în urma supraoboselii fizice sau spirituale, exceselor de tot felul, a obezității sau a anemiei.

Suferinzii de această boală trebuie să-şi cunoască boala cît de curînd, pentru a putea întrerupe imediat supraoboseala sau excesele care întrețin şi agravează această importantă maladie.

Nu mi-aş fi permis a veni înaintea academiei cu această comunicare, dacă nu m-aş fi ocupat în mod amănunțit cu leziunile anatomo-

patologice ale acestei boale atît de importante, ajungînd la oarecare rezultate practice asupra cauzelor ei intime.

Sînt 3 leziuni cărora se atribuie boala: boalelor organice ale inimii, arteriosclerozei arterelor inimii şi miocarditei.

Miocardită, adică inflamaţiunea muşchiului inimii, nu era bine cunoscută mai înainte ca fiind cauza slăbirii inimii, pe cînd astăzi mulţi autori afirmă că tocmai această leziune este cauza cea mai frecventă a boalei. Alţi autori, din contră, cred că slăbiciunea inimii nu provine dintr-o leziune a muşchiului, ci din leziuni care sînt în afară de inimă, cum ar fi o boală de rinichi, sau de nervi, sau de pulmoni, sau de pleură.

Era de cea mai mare importanţă de a lămuri această chestiune. Pentru aceasta am întreprins această lucrare, fiind mult ajutat de preparatorul institutului, dl. dr. Panea.

STRUCTURA INIMII

Înainte de toate, este de cea mai mare importanţă a se *cunoaşte anatomia macroscopică şi fină a inimii,* de o parte pentru a pricepe mai bine mecanismul funcţionării ei şi pentru a putea aprecia deviaţiunile care produc o schimbare patologică în funcţionarea acestui organ important, pe de altă parte, pentru a nu confunda anume modificări sau anomalii fără importanţă, cu stări patologice.

Astăzi împărţim musculatura inimii în două sisteme cu totul deosebite: primul sistem este o pungă groasă musculară, care are de scop pomparea sîngelui şi al doilea sistem este format de nişte fîşii particulare, care pun în legătură diferitele părţi ale inimii, mai cu seamă musculatura atriilor cu cea a septului ventricular.

După ultimele cercetări ale lui Tawara, aceste fîşii muşchiulare se întind şi pe peretele intern al inimii sub forma unor reţele, şi au de scop a pune în legătură şi a conduce iritamentul contracţiilor la diferitele părţi ale inimii.

McCallum, într-o cercetare recentă, întreprinsă şi pe corduri în primele stadii de dezvoltare, a ajuns la rezultate care i-au permis să sistematizeze şi să arate structura inimii mai complet şi în modi mai simplu. El reia şi studiază fascicule musculare ale ventriculelor, descrise şi în cărţi clasice, cu diversele lor direcţiuni şi raporturi, confirmînd în cea mai mare parte cele cunoscute.

După datele noi găsite de el, făcînd abstracţiune de complexitatea fasciculelor şi grupîndu-le după origine, conchide că toate fasciculele la un loc formează o simplă bandă musculară care pleacă dintr-un ventricul şi se termină în celălalt.

Aproape toate încep în inelul auriculo-ventricular al unui ventricul şi se termină într-un muşchi papilar al celuilalt ventricul.

Cu alte cuvinte, cordul în loc de a fi un complex de fasciculi care merg neregulat în toate direcţiile, e o simplă bandă musculară lungă, cu cîte un tendon la fiecare extremitate ca orice alt muşchi, şi care bandă e înfăşurată neregulat ca pe un ghem.

În ce priveşte a doua parte esenţială a musculaturii cordului, aceasta a fost cunoscută numai din 1895 şi numai în mică parte, sub numele de fasciculul de legătură al lui Hiss şi fasciculele atrio-ventriculare descrise de Setzer. Acum, prin cercetările lui Tawara, s-a găsit că acest sistem e mult mai întins şi are o însemnătate cu totul importantă.

Fîşiile acestea pornesc din septul atriilor şi pătrund prin regiunea septului atrio-ventricular membranos în ventricule, unde se împart în 2 fîşii mari, una stînga şi alta dreaptă. Aceste fîşii ocupă părţile cele mai superficiale ale septului muscular; de la sept, fîşiile se ramifică, formînd o reţea fină subendocardiacă, care e mai strînsă pe muşchii papilari; mai departe traversează trabeculii, formînd chiar anume trabeculi, şi apoi se îndreaptă spre vîrful cordului, unde extremităţile acestui sistem se continuă direct cu musculatura ordinară a inimii. Asemenea legături între acest sistem şi musculatura ordinară se găsesc şi în alte părţi ale pereţilor inimii.

Acest sistem corespunde direcţiunii contracţiunii inimii, adică el începe la intrarea yenelor cave, sau mai precis, la partea anterioară a orificiului venei coronare şi trece apoi asupra septelor şi ventriculelor. Experienţele lui Hering au arătat că prin secţionarea lui se opresc contracţiunile ritmice ale septului. Se poate presupune că şi iritaţiunea nervoasă poate ca să conducă mai bine în limitele acestui sistem, care este bogat în nervi.

Chestiunile care se nasc acum din cunoaşterea particularităţii de aranjare a diferiţilor muşchi care intră la construcţiunea inimii sînt foarte diferite şi importante.

Se naşte întrebarea dacă pentru a se produce slăbirea inimii trebuiesc leziuni foarte întinse, sau dacă e suficientă numai leziunea unor anume fîşii musculare, apoi, dacă leziunea uneia sau alteia, din fîşiile musculare ar putea să ne explice un anume simptom patologic.

' '- - c. 2301

Aschoff, Tawara şi Roos presupun că atare leziuni ar produce sindromul lui Adam Stockes, adică slăbirea pulsului, cu neregularitate caracteristică a respiraţiunii.

In adevăr, autorii, exceptînd întrucîtva pe Kronecker, după secţionarea fasciculului lui Hiss, au observat neregularităţi în ritmul pulsaţiunilor auriculare şi ventriculare, şi ei interpretează aceste rezultate în favoarea teoriei miogene a automatismului cardiac. După părerea mea însă, valoarea acestor experienţe ar fi semnificativă numai dacă fasciculul lui Hiss n-ar conţine fibre nervoase.

In genere, atare neregularităţi în funcţiunea inimii se deosebesc de aşa-zisele stări de slăbiciune ale ei, însă ni se pare că, precum în clinică tot aşa şi în anatomia patologică, aceste stări nu se pot deosebi bine. De obicei o modificare importantă în ritmul inimii poate însemna şi o slăbiciune a ei. Şi mai greu se prezintă chestiunea de a determina anume ce•-fâşii şi în ce întindere a musculaturii trebuie să fie lezate, pentru a se produce o slăbiciune a inimii.

In această privinţă nu putem să ne unim cu părerea lui Aschoff care, bazat pe o serie de observaţiuni incomplete, afirmă fără nici un termen de comparaţie, că leziunile care s-au găsit în diferite cazuri de slăbire a inimii, nu ar fi suficiente pentru a explica această slăbire.

Constatările mele arată din contră că nu este moarte prin slăbirea inimii unde să nu se găsească alteraţiuni histologice suficiente, care să ne explice boala.

La aprecierea valorii diferitelor alteraţiuni din acest punct de vedere, trebuie să ţinem seama şi de anume condiţiuni predispozante sau grăbitoare ale slăbirii cordului.

Vor trebui studiate bine în prima linie hipertrofia şi dilataţia inimii, starea coronarelor, hiperemia sau anemia organului, precum şi oarecare dispoziţiuni abnormale, care ar putea să aibe o influenţă vătămătoare asupra funcţiunii inimii. Am constatat spre exemplu într-o serie de cazuri, că prezenţa a două valvule aortice în loc de trei constituie o cauză de insuficienţă şi prof. Ribbert a confirmat această descoperire.

Toate aceste împrejurări n-au fost luate în consideraţiune de Aschoff, care caută să combată tendinţa lui Albrecht de a explica slăbirea cordului prin histologia miocardului. Acesta din urmă, în adevăr, merge poate prea departe cînd priveşte orice hipertrofie a inimii ca un proces de inflamaţiune parenchimatoasă degenerativă.

încă mai înainte, Krehl, Romberg şi Schmalz au făcut studii foarte serioase asupra acestei chestiuni şi au constatat alteraţiun pe care le găsesc îndestulătoare pentru a explica paralizia cordului

Nimeni nu neagă că leziunile nervoase şi acelea ale aparatulu valvular, precum şi piedici mecanice întinse ale circulaţiunii (emfizem nefrită etc.) au un rol important în hipertrofia cordului, însă nu s poate explica numai astfel faptul pentru care după această hipertrofi compensatoare, să se producă o,slăbire a cordului.

Neapărat e vorba mai cu seamă de o insuficienţă, adică muşchiu hipertrofiat nu mai poate să satisfacă cerinţele organismului.

Rămîne însă chestiunea, dacă această slăbire are sau nu un substrat material.

CHESTIUNI CONTROVERSATE- ALE STRUCTURII ŞI ALE LEZIUNILOR FINE ALE MIOCARDULUI

Pentru a răspunde acestei chestiuni, Aschoff a examinat serie de inimi fără rezultat, pe cînd alţi autori, ca Krehl şi Romberg au avut rezultate pozitive.

Intre primele lucrări încă discutate este şi structura celulară fibrelor miocardice. In special Ebner a afirmat mai întîi că acest fibre sînt compuse din celule.

Mai înainte, Kolliker şi Weismann au afirmat că miocardul e format dintr-o reţea de fibre musculare contopite. Ebne crede că aceste linii intersegmentare nu ar fi decît limitele ruptur unor membrane conjunctive care învelesc fibrele.

Este adevărat că aceste linii intersegmentare nu se găsesc l embrion, dar se pot vedea la oameni în vîrstă. Sînt în adevăr şi segmente la care nu se vede nucleu, însă toate aceste fapte nu vorbes în mod absolut în contra naturii celulare a segmentelor. N-avem dec să comparăm fibrele musculare cu cele nervoase. Şi acolo avem inelel lui Ranvier, care neapărat limitează un fel de segmente celulare, c toate că prin acest segment trece cilindrul axil.

Substanţa contractilă formează mai mult un jghiab în care s găseşte nucleul; această dispoziţiune se poate compara cu aceea fibrelor musculare la anume viermi superiori. în ce priveşte nucle fibrelor musculare, ei sînt mai mult rotunjiţi şi mai coloraţi în fibre tinere, fie la făt şi copil, fie în fibrele regenerate. La adult, parte di i se văd a fi comprimaţi şi cu un fel de creste longitudinale. S-a putea compara cu celulele cu aripi din tendoane. In multe fib

musculare nucleul devine aşa de subţire, încît abia se mai poate constata.

Crestele nu sînt altceva decît expresiunea boselurilor învelişului contractat, care comprimă nucleul şi se mulează pe el. Cu cît acest înveliş este mai dezvoltat şi mai independent, ca în fibrele hipertrofice, cu atît el va forma spre interior mai multe cute care vor comprima nucleul. Atare fibre mărite nici nu mai sînt în legătură cu celelalte fibre vecine, ci sînt învelite cu un ţesut de o nouă formaţiune. Lucrul principal care interesează nu este dacă aceste celule mai trăiesc, ci dacă mai funcţionează în mod normal. Astfel şi celulele gigante de origine musculară sînt active şi trăiesc, nu sînt însă celule normale.

Alte modificări ale nucleilor, adică o tumefacţiune a lor cu formă rotundă sau lunguiaţă, cad în aceeaşi categorie.

Trebuie să insistăm însă asupra unor forme particulare de hipertrofie cu segmentare transversală a nucleului şi cu filamente fine care pleacă de la nucleu şi pătrund pînă aproape de suprafaţa fibrei musculare. Se poate că şi această structură să fie normală, devenind vizibilă numai în nuclei foarte hipertrofici.

Ca forme patologice ale nucleilor, trebuie să menţionăm aici forma mai mult rotunjită şi hipercromatică, forma palidă unde numai membrana nucleară se mai colorează, apoi nuclei muriformi foarte hipercromatici, şi în fine diferite forme de carioliză şi cariorexis.

Cu toate că clinica pare orientată în ce priveşte miocardită, privind ca atare un anume complex de simptome, de multe ori se constată că aceste fenomene corespund la diferite procese anatomice ale peretelui inimii.

Josserand, Favargen şi alţii mai insistă asupra examinării microscopice pentru a putea diagnostica leziunile miocardului.

în adevăr, am văzut autopsii cu surprize de aceste feluri. Astfel în unele cazuri la care simptomele de aşa-zisă miocardită erau foarte pronunţate, nu s-au găsit leziuni corespunzătoare, nici la autopsie şi nici la examenul microscopic. E adevărat că întotdeauna au existat leziuni ale peretelui cardiac, însă felul şi gradul leziunilor, de multe ori nu corespund simptomelor clinice. Aşa, de exemplu, sînt cazuri unde clinicianul se aşteaptă la leziuni grave şi întinse, pe cînd la autopsie şi sub microscop se găsesc leziuni limitate şi în aparenţă de puţină importanţă, şi sînt din contra cazuri, unde simptomele miocardice aproape nu existau sau nu predominau tabloul simptomelor

clinice, pe cînd la autopsie se găsesc leziuni miocardice destul d însemnate.

Nu putem să intrăm aci în interpretarea acestor fapte şi observân numai că mulţi autori găsesc în toate acestea o corelaţie între simp tomele şi leziunile miocardice (Bauberg, Krehl etc), pe cîn Aschoff refuză în mare parte a recunoaşte acest raport, depre ciind leziunile şi cerînd cercetări în primul rînd asupra sistemulu nervos al cordului şi chiar asupra centrilor din măduva prelungit (Congres Breslau).

Teoria miogenă a mişcării automatice a muşchiului cardiac, înte meiată de fiziologiştii şi clinicienii din Leipzig, deşi nu este probat în mod definitiv, e întocmită pe consideraţiuni bine chibzuite, încî ocupă o poziţie solidă şi credem că trebuie neapărat să se ţin seamă de ea.

Dealtfel Aschoif, într-o ultimă lucrare, şi acum mai zic întrucîtva că trebuie să privim cauza principală a slăbirii inimii c produsă prin înmulţirea cerinţelor sau prin încărcarea prea mare acestui organ.

Noi credm că aceste momente pot servi la aprecierea valor diferitelor alteraţiuni, dar în tot cazul credem că nu înmulţirea cerin ţelor de muncă e ultima cauză a slăbirii inimii, ea poate fi cauza hipe trofiei compensatoare •, însă cauza pentru ce cu toată această hipe trofie, în cele din urmă inima devine insuficientă, credem că trebu să fie căutată într-un substrat anatomic al organului însuşi.

Pentru a judeca valoarea leziunilor cardiace, e sigur că trebuie s ţinem seama de faptul că spre exemplu un miocard mai puţin altera rezistă mai bine la o simplă insuficienţă valvulară, decît la o insuf cienţă combinată cu piedică în circulaţia pulmonară sau cu alte stă patologice, care îngreuiază mult munca inimii.

Revenind la chestiunea diagnosticului microscopic al miocard telor, credem totuşi că acest diagnostic se poate face în aproape toa cazurile, exceptînd poate miocarditele acute difuze.

Romberg şi alţii vorbesc de cazuri de miocardite acute, care inima nu prezintă nimic evident microscopic.

Sînt apoi cazuri, mai ales de miocardită acută difuză, ca de ex. cazul II a lui Saltykow, la care trecînd puţin mai mult timp la moarte pînă la necropsie, caracterele macroscopice ale leziunil miocardului sînt şterse din cauza începutului putrefacţiunii.

Cazul lui Saltykow priveşte un bolnav, care se căuta pent ° plagă prin arsură şi cînd aproape să se vindece de aceasta, moa

subit. La necropsie, făcută mai tîrziu, nu s-au găsit leziuni vizibile care.să explice moartea. Examenul microscopic al inimii însă a arătat leziuni foarte grave şi întinse.

In ce priveşte termenul de miocardită, din punctul de vedere anatomo-patologic, am considerat ca miocardite numai leziuni întinse ale miocardului, pe dînd leziunile limitate şi găsite numai sub microscop după multă căutare, chiar dacă au fost de natură inflamatorie, nu le-am privit ca miocardită. Aceasta, în analogie cu aprecierea care se face şi Ia leziunile altor organe, cum de exemplu un focar inflamator microscopic al pulmonului nu constituie o pneumonie etc.

De altă parte, am cerut ca o leziune de miocardită să prezinte elemente inflamatorii, acute ori cronice, adică leziuni ale vaselor, cu exsudaţiuni, cu diapedeză, şi în miocarditele cronice să se găsească, pe lîngă resturile inflamaţiunii, şi oarecare semne ale unui proces activ, deşi cîteodată neînsemnat.

Din punctul acesta de vedere este important a se şti dacă acest element nu există şi în apropierea miocardului, sub endocard sau sub pericard. Voiesc să atrag atenţiunea mai cu seamă asupra subpericarditei pe care am găsit-o în multe cazuri de scleroză şi de degenerescentă a miocardului. Această subpericardită e o iritaţiune inflamatorie a cordului, care macroscopic nu se manifestă mult la suprafaţă. Am cuprins şi aceste cazuri în cadrul miocarditelor. Sînt însă multe cazuri la limită, adică unde este greu de spus dacă avem sau nu a face cu o adevărată miocardită. Sînt apoi anume cazuri cu multă scleroză, chiar cu oarecare elemente de proliferare, dar despre care nu putem să ştim dacă sînt consecinţa sau resturile unei inflamaţiuni, dacă sînt focare ischemice sau o reacţiune oarecare a ţesutului în urma unei alteraţiuni parenchimatoase. Am luat ca criteriu în aceste cazuri diseminarea şi întinderea leziunilor, şi prezenţa sau lipsa unei adevărate scleroze, care de obicei este de origine inflamatorie. In definitiv, în ce priveşte inflamaţiunile cronice, ele nu lucrează de obicei printr-un proces activ, ci prin distrucţiunea şi înlocuirea parenchimului, aceste leziuni vor avea acelaşi efect asupra inimii, indiferent dacă sînt sau nu de origine inflamatorie, sau dacă au sau nu oarecare mici semne de activitate inflamatorie.

Acelaşi lucru putem zice şi în ce priveşte aşa numitele inflamaţiuni parenchimatoase. Mai cu seamă prin întrebuinţarea metodei cu Scharlach-hematoxilină şi a obiectivelor puternice, am putut vedea nu numai la miocarditele acute, dar şi în multe cazuri de scleroză, leziuni parenchimatoase mai mult sau mai puţin intense. După datele clinice

pe care le-am avut, aceste alteraţiuni au fost găsite de multe ori în cazurile cu simptome cardiace. In cazuri fără de simptome, de regulă nu s-a găsit nici un fel de alteraţiune, sau au fost numai leziuni foarte neînsemnate.

Neapărat că atare degenerescente fine, izolate, nu pot fi numite miocardite. De asemenea n-am luat drept miocardite nici anume cazuri de degenerescente întinse şi pronunţate, în care lipseau însă elementele inflamatoare propriu-zise, adică din partea vaselor. Astfel, dintre aceste cazuri destul de frecvente, am întîlnit mai ales : degenerescenta grasă, degenerescenta hialină, canaliculară, edeme întinse interstiţiale şi parenchimatoase etc.

Sînt însă împrejurări, care dau acestor degenerări caracterul miocarditei. Una din acestea e o inflamaţie interstiţială, apoi am mai considerat ca atare şi inflamaţia subpericardului, care deşi mai depărtată, pare însă de multe ori în legătură strînsă cu anume degenerări ale stratului subiacent.

în cazurile în care leziunea parenchimatoasă e mult mai intensă decît cea interstiţială, vorbim de o *miocardită parenchimatoasă.*

în alte cazuri mai putem avea o degenerescentă parenchimatoasă care prin felul ei, deşteaptă o iritaţiune şi o acumulare de leucocite din sînge.

Aceste elemente dau degenerescentei un caracter inflamator, deş elementele embrionare din aceste cazuri au un rol cu totul deosebit Aici aparţin cazurile de necroze întinse ale parenchimului cu reacţiune inflamatoare delimitată şi reparatoare. Un loc aparte trebuie rezerva inflamaţiunilor productive, cu formaţiuni de celule gigante, şi avînd un caracter mai mult sau mai puţin specific, adică fiind de natur tuberculoasă, sifilitică etc.

în nici un caz de leziuni ale miocardului în urma leziunilor valvulare, n-am găsit nodulii lui Aschoff, care după acest autor ar fi chia caracteristici pentru aceste cazuri. Mă mir cum un autor de valoare lui Aschoff a putut cădea în această greşală de a generaliza u iapt excepţional, avînd chiar tendinţa de a afirma că numai aceşt noduli constituiesc adevăratele miocardite reumatice.

Pentru clasificarea cazurilor noastre, am considerat următoarel diviziuni: întîi 2 grupe mari, miocardite acute şi cronice.

Atît la miocarditele acute cît şi la cele cronice, putem consider 3 categorii sau subdiviziuni : parenchimatoase, interstiţiale şi mixt

La fiecare dintre aceste subdiviziuni se pot face două diviziun de al treilea rang şi anume, considerînd localizările şi produsele infla

matoare. In ce priveşte localizările, am ţinut seamă spre exemplu, dacă leziunea e difuză, insulară sau localizată sub endocard, sub pericard etc. In ce priveşte produsele inflamatoare, ele sînt foarte diferite. Astfel, la miocarditele parenchimatoase acute sau cronice putem găsi predominînd edemul fibrelor, necroza hialină, degenerarea grăsoasă etc. La miocarditele interstiţiale acute: exsudate celulare fibrinoaisev hemoragie etc. în miocarditele interstiţiale cronice, produsele inflamatoare pot fi de formă tendinoasă, fibroasă, scleroasă sau mixtă.

Cazurile sînt însă mai totdeauna complexe şi este greu de stabilit anume, care feluri de leziuni prevalează, mai cu seamă cînd e vorba de subdiviziunile de al treilea rang. Chiar începînd de la primele două grupe, sînt cazuri unde se află leziuni acute şi cronice combinate,, acolo unde însă se vede în mod evident că nu e un raport evolutiv între aceste două feluri de leziuni, vom vorbi de miocardite acute grefate pe cele cronice. Există multe forme de tranziţie între leziunile acute şi cronice.

LEZIUNI ELEMENTARE ALE MIOCARDULUI ÎN CAZURILE PE CARE LE PUTEM CONSIDERA CA MIOCARDITE SUBACUTE

Degenerescenta grăsoasă. Printre alteraţiunile cele mai frecvente ale fibrei miocardice, degenerescenta grăsoasă ocupă primul loc Graţie întrebuinţării curente a coloraţiunii cu Scharlach la institutul nostru, am avut ocaziunea să observ în această privinţă o mulţime de inimi cu grăsime.

Din observaţiunile morfologice completate cu date clinice, reiese că infiltraţiunea şi degenerescenta grăsoasă sînt extremele unuia şi aceluiaşi proces de denutriţie celulară.

Pînă în ultimul timp, degenerescenta grăsoasă s-a considerat ca o transformare a albuminei celulare în grăsime, cu toate că nu se putea lămuri procesul chimic al acestei transformări. O mulţime de lucrări recente de chimie au arătat că există grăsimi în ţesuturi şi în stare normală, şi că degenerescenta grăsoasă aproape că nu măreşte această cantitate normală de grăsime. Asupra inimii, ultimele cercetări de acest fel sînt făcute de Rubov. El mai constată că cea mai mare cantitate de grăsime din fibra cardiacă e sub formă de lecitina şi că puţina cantitate de grăsime care trece peste cea normală în degenerescentele grăsoase, nu se adaugă în fibră pe socoteala lecitinei, ci e în legătură cu grăsimea din sînge.

Intervenţiunea chimiei în chestiunea degenerescentelor grăsoas ajungînd la noţiuni noi, a dat naştere la aplicări mai fundate ale mec nismului apariţiunii grăsimii în celule.

Grăsimea din celulele normale e sub forma unei combinaţiu solubile, adică în stare de săpun şi de aceea nu se poate pune î evidenţă prin reactivi histologie!, care nu colorează decît grăsim insolubilă.

Asupra originii grăsimii în celule şi asupra mecanismului degen rescentelor grăsoase, s-au făcut în urmă o mulţime de teorii, cum exemplu acumularea grăsimii unui întreg organ în anume părţi a lui, interesarea rezervelor de grăsime etc, asupra cărora nu e a locul să insistăm.

După cercetările lui Rubov, noi credem mai degrabă că origin grăsimii acumulate în celule, în degenerescente, este în sînge, adi este grăsimea adusă pentru nutriţiunea celulei.

Pe de altă parte, pe baza noţiunilor date de solubilitatea şi nesol bilitatea grăsimii în anume medii, credem că în degenerescenta gr soasă trebuie să admitem o afectare prealabilă a celulelor. Se po considera ca atare o alteraţiune a protoplasmei care aduce cu si producţiunea unui anume acid, astfel că nu mai este gradul de alcali tate trebuitor pentru a menţine grăsimea în stare solubilă.

în ce priveşte morfologia acestei leziuni, insistăm mai cu sea asupra cîtorva particularităţi, care nu sînt pînă acum bine preciza Astfel, sînt cazuri în care cineva se aşteaptă la o degenerescen grăsoasă şi se găsesc picături foarte fine de grăsimi, care se v numai cu imersiunea. Aproape în toate cazurile de inimă grasă şi foarte multe cazuri de inimă flască de orice origine, se găsesc foc diseminate cu acest praf fin de grăsime în fibrele musculare. Sisten de conducere a iritaţiunii e cîteodată singur alterat în acest fel. S cazuri în care degenerescenta grăsoasă e numai sub endocard s sub pericard, mai cu seamă în anume cazuri de subpericardită. Ţesu mijlociu al grosimii peretelui cardiac e mai puţin modificat în ac sens. în orice caz, degenerarea grasă, oricît de întinsă ar fi, se p zintă sub formă de focare mai mult sau mai puţin izolate ; nu infiltraţiunea cu picături foarte fine poate să fie şi difuză. Degener centa grăsoasă nu cuprinde o fîşie întreagă în continuitate, ci obicei fîşia este alterată numai din distanţă în distanţă, aşa în aceeaşi fîşie, la diferite niveluri, poate să prezinte cînd degenerescе grasă, cînd fibre normale. De altfel acest lucru se poate vedea foa demonstrativ şi din desenurile lui Brau11.

Ca localizări ale degenerescentei grase, mai putem menţiona părţile din jurul sclerozelor şi din jurul vaselor modificate.

In unele cazuri se poate urmări mersul degenerării grăsoase, de la fibre care au numai picături fine, pînă la fibre care sînt înlocuite cu mase mari de grăsime, dispărînd şi nucleul. De multe ori, cu dispariţiunea nucleului dispare şi grăsimea, rămînînd în locul fibrelor nişte ţevi umplute cu mase granuloase, pigmentare, şi cu puţine picături de grăsime.

In ce priveşte începutul degenerescentei, grăunţele fine de grăsime nu se observă în interiorul fibrelor contractile, după cum afirmă Mărie şi alţii, ci în sarcoplasma dintre fibrile. Mai tîrziu, neapărat că dispare şi mioplasma, însă nu se poate constata că această transformare s-ar face prin degenerescentă grasă. Se pare că pigmentul e mai mult în raport cu degenerescenta fibrelor, cu toate că, dacă urmărim mai de aproape dispariţia fibrelor, acestea mai întîi se umflă, devin omogene, se colorează chiar mai bine sau sînt mai opace, şi în urmă se topesc ca şi fibrină.

Intr-un caz am găsit degenerescentă grasă însoţită de o acumulare de elemente embrionare în jurul grăsimii libere. Dintre aceste elemente, nici unul nu conţine grăsime, adică nu îndeplinise rol de macrofage. Ele erau din contra vacuolate, mici, cu nuclei fragmentaţi, adică compromise. Avem deci mult impresiunea că aceste celule, fiind atrase în jurul grăsimii printr-un iritament particular, acelaşi iritament a contribuit apoi la distrugerea lor.

Intumescenţa tulbure. Cei mai mulţi vorbesc de această leziune ca de una dintre cele mai dese. In cazurile noastre, niciodată n-am găsit într-un mod evident această intumescenţa tulbure, adică o stare în care striaţiunile nu s-ar vedea, fibra fiind umplută cu granulaţiuni albuminoase, nefiind însă degenerată.

Letulle descrie ca tumefacţie tulbure o alteraţiune a fibrei musculare, în care striaţiunile apar şi mai evidente ca în stare normală, iar striile longitudinale sînt desenate prin serii paralele de granulaţiuni fine. Aceasta credem că este cu totul o altfel de leziune, asupra căreia vom reveni. Pe lîngă aceasta, se pare că mai este vorba şi de alte interpretări greşite, examinîndu-se piesele cu metode insuficiente. Astfel, în multe cazuri, se pare că a fost vorba de o infiltraţiune cu grăunţe foarte fine de grăsime, care nu se pot distinge ca atare cu metodele obişnuite şi cu măriri mici. In parte, va fi fost vorba de un edem al fibrelor, poate şi de exsudaţiuni fibrinoase, care, după cum am văzut, pot intra şi în fibrele musculare.

Stări de lichefacţiune şi degenerescentă canaliculară. Aceste stă
se găsesc mai ales în cazuri de edem al miocardului. Cînd acest ede
se produce peste o degenerescentă grasă, fibrele se umflă şi în ele
văd înotînd o cantitate de grăunţe grăsoase şi de pigment. In cazu
obişnuite, edemul umflă fibrele musculare, care prezintă atunci o ca
titate mai abundentă de sarcoplasma, de multe ori vacuolizată. în al
cazuri, se văd focare în care fibrele musculare sînt tumefiate şi pr
zintă adevărate vacuole sau mai bine zis canale, mai cu seamă de
lungul nucleului. Şi aici, întîi s-a tumefiat sarcoplasma, dispărînd ap
o parte din ea, iar substanţa contractilă s-a retras la periferie. O par
din mioplasma a şi dispărut, iar în locul ei se găseşte un pigme
care căptuşeşte pereţii canaliculelor produse.

Această lichefacţiune se poate vedea într-un grad mai mic fă
altă leziune a miocardului, iar în grad mai mare, am găsit-o mai al
în anemii grave, unde de multe ori era asociată şi cu degenerescen
grasă, mai mult sau mai puţin pronunţată. Sînt cazuri unde exi
numai un grăunte de grăsime în interiorul vacuolelor sau canalel
aceste cavităţi fiind ocupate de o reţea de granulaţiuni albuminoa
In unele canale, se văd pe de altă parte şi mici globi hialini. Nucle
şi substanţa contractilă de la periferie nu par a fi mult modificate.

*Degenerescenta şi necroza hialină, necroza centrală, nodozită
hialine intersegmentare.* Cum am menţionat mai sus, transformaţiun
hialină a fibrei poate fi privită ca un fel de coagulare, fibra muscula
hialină semănînd apoi cu fibrină hialinizată. S-ar putea compara în
cu o necroză de coagulaţiune (Weigert), care asemenea formează
masa celulelor o substanţă omogenă potrivită, pentru a se topi
urmă. Dacă această modificare hialină se produce în mod limitat
numai din distanţă în distanţă, pe anume fibre, atunci acestea pot
capete un aspect moniliform,

De multe ori, din cauze diverse, mai ales toxice, grupe mari
fibre încep deodată o transformare hialină. în atare cazuri, fibr
devin mai subţiri, mai rigide, şi arată tumefacţiuni în regiunea linii
intersegmentare. Acestea sînt masele necrotice, de obicei înconjur
Şi invadate de ţesut embrionar, care servesc probabil pentru reso
ţiunea şi sechestrarea acestor mase moarte. Afară de aceasta am
observat, mai excepţional, mase hialine în diferite dispoziţiuni în in
riorul fibrelor musculare. Altă dată, fibrele se subţiază în regiu
nucleului, iar în regiunea liniilor segmentare se produce o striaţi
grosolană, transversală, prin discuri hialine. Mai ales în inimile
diferite iritaţiuni cronice la bătrîni, şi chiar la adulţi în boale cro

infecţioase, fibrele miocardice arată în aceste regiuni o îngroşare hialină cu un disc palid intermediar. Aceste stări poate că au fost interpretate de Aschoff ca nişte contracţiuni, fiind contopiri a mai multor discuri.

Mai există şi alte forme de necroză decît cea hialină, precum este cea sticloasă, cea granuloasă, şi e ştiut că degenerescenta, dacă devine excesivă, conduce la distrucţiunea fibrelor.

Bineînţeles că facem deosebire între astfel de necroze care nu se instalează deodată, adică cele numite de Virchow, necrobioze, şi între adevăratele necroze, cînd un cîmp mare e cuprins brusc de necroză. Intre necrobioze, menţionăm încă o formă particulară de distrucţiune centrală a fibrelor, care parte se vede înlocuită printr-o reţea bazofilă, în care se găsesc mai multe grăunţe acidofile. Această formă conduce la transformaţiunea ţesutului muscular în nişte reţele, semănînd cu reţelele fibrinoase.

Despre îragmentaţie şi segmentaţie. După ce Denher şi Rindfleisch au semnalat oarecare rupturi ale fibrelor miocardice, Renaut şi Landouzy au dat acestor rupturi o importanţă mare, stabilind tipul miocarditei segmentare.

Recklinghausen crede că fragmentaţiunea se produce printr-o contracţiune agonică. Alţii o semnalează mai cu seamă la morţi subite. Birch-Hirschfeld distinge o atare fragmentaţiune agonală, mai generalizată, de una în focare, care ar fi şi compatibilă cu viaţă. Browicz şi Zeuber presupun şi pentru fragmentare agonală o predispoziţiune, care ar fi indicată printr-o îngroşare a liniilor segmentare. Se mai distinge apoi o fragmentare, care corespunde liniilor segmentare. Tedeschi n-a găsit fragmentarea la copii, de asemenea nici Aschoff, Tawara etc. Aceşti autori constată că şi pînă la 20 ani apariţiunea fragmentaţiunii e o raritate. Aschoff şi Tawara mai cred că pot explica aceste fragmentaţiuni prin contracţiuni neregulate, favorizate de diferite boale şi zic că ruptura fibrei se face rar în dreptul liniilor segmentare sau cum le numesc ei: linii de contracţiune. Ei cred că formele fragmentaţiunii grave se nasc prin influenţe mecanice postmortale şi în teză generală Aschoff şi Tawara conchid că fragmentaţiunea în sine, nu stă în relaţiune cu nici un fel de boală şi nu permite nici o concluziune asupra cauzei morţii, arătînd aceasta printr-o statistică destul de demonstrativă.

In cazurile noastre, am întîlnit destul de des fragmentaţiunea, precum de altfel în mai toate piesele ce se examinează la institut. De

obicei însă nu apare în mod difuz, ci mai mult corespunzînd unor grupe de fîşii musculare. In anume cazuri am putut constata în acelaş timp o îngroşare a fibrelor musculare şi o omogenizare mai mare a regiunii intersegmentare, care, după cum am spus, nu depinde numai de vîrstă, ci şi de anume boale cronice generale infecţioase, hipertrofii locale etc.

Trebuie neapărat să distingem şi o fragmentare şi segmentare vitală, mai localizată. Astfel, voim să vorbim mai cu seamă despre acele segmentări care se produc în interiorul unor focare ischemice în miocardită acută interstiţială, în care se găsesc elementele embrionare şi între segmentele detaşate.

De altă parte, considerăm şi noi că fragmentaţiunea nu are d obicei o importanţă patologică.

Pigmentaţiunea. Mai cu seamă la adulţi, se găseşte un pigmen galben în interiorul fibrelor musculare, care devine din ce în ce ma abundent cu vîrsta şi care se asociază mai ales cu o atrofie a fibrelor Acest pigment se găseşte în jurul nucleilor şi în prelungirea polurilo nucleare, ocupînd astfel mai mult partea axială a fibrelor.

Am putut distinge două feluri de pigment, unul mai brun, foart fin şi altul care ia ceva din culoarea Scharlach, devenind astfel d o coloraţie brună-roşiatică. Acest pigment nu poate fi confundat c picăturile de grăsime care se găsesc cîteodată în jurul nucleului fiindcă pigmentul e în grăunţe neregulate, pe cînd grăsimea are form regulate şi ia o culoare roşie vie. Acest al doilea pigment deci, e u fel de lipoerom provenind în anumite cazuri, din grăsime. Dup cazurile în care se găsesc atare pigmenţi, credem că ambele form pot fi interpretate ca expresiunea unei uzări a fibrelor musculare ş e posibil ca pigmentul lipoerom să poată trece în urmă, în cealalt formă de pigment. Pigmentaţiunea însoţeşte cele mai multe forme d degenerescentă.

Ori de cîte ori se produc în fibrele musculare vacuole sau canale acestea sînt căptuşite cu pigment. în multe cazuri, după distrucţiune fotală a fibrelor musculare, rămîn în locul lor nişte mase pigmentare ʿare apoi se observă şi în interiorul unor celule particulare macrofage

Atrofia şi hipertrofia fibrelor musculare. Cele mai multe fibr atrofice sînt şi pigmentate, astfel de exemplu în atrofia senilă. Fibrel formale au la adult 15—20 ji, ramificaţiile avînd însă cam într 10—«15 ^ grosime. Fibrele groase ale fasciculului Hiss au pînă la 25 *ar îngroşările acestui sistem, adică celulele lui Purkinje au 30 \i ^ai mult. Dacă la adult găsim foarte multe fibre sub 15 jx diametr

e vorba de o atrofie, mai ales dacă se găsesc şi fîşii cu 5 fi diametru. Fibrele atrofice sînt de obicei şi degenerate. Ca particularităţi de atrofie, e o formă semnalată de mine şi pe care am găsit-o foarte des. E vorba de o atrofie fasciculară centrală, adică fibrele musculare periferice ale unui fascicul — înconjurat de obicei de un ţesut fibros sau scleros — sînt hipertrofice, pe cînd cele din centrul fasciculului sînt atrofice, mai palide şi mai îndesate. Aceste stări se găsesc mai mult în fibroze sau scleroze generalizate.

în ce priveşte hipertrofia, trimitem la capitolul asupra anatomiei normale a miocardului în raport cu leziunile lui.

Regenerarea fibrelor miocardice. Acolo unde autorii au zis că e o regenerare a fibrelor miocardice, au avut atenţiunea mai ales asupra unor celule colţuroase, fuziforme sau rotunjite în mod neregulat, bogate în protoplasma intens colorată şi: foarte fin granulată.

în definitiv, e vorba de nişte formaţiuni care se aseamănă cu mioblastele muşchilor scheletului, însă niciodată nu au prelungiri aşa de pronunţate. Aceste formaţiuni au fost văzute mai ales îngrămădite în teaca unei fibre musculare distrusă printr-o degenerescentă şi apoi libere în ţesutul interstiţial, unde se văd numai fuziforme (Benheim, Rosenbach, Botcher, într-un caz de febră tifoidă). Waldeyer a văzut atare elemente fuziforme cu striaţiune transversală bine pronunţată, într-un caz de miocardită supurată (de asemenea Huguenin). Hoffman, Waldeyer şi Rosenbach spun că procesele de neoformaţiune la inimă se petrec întocmai ca la muşchii scheletului. Hagen a observat atare elemente, dar nu se pronunţă într-un mod hotărît asupra naturii lor musculare. Pentru Saltykow, aceste formaţiuni sînt mioblaste tipice. Romberg însă zice că el nu le-a găsit niciodată printre fibrele musculare şi n-a observat la ele striaţiuni, aşa că nu le poate considera decît ca celule conjunctive.

FAPTE NOI ASUPRA ORIGINII SI COMBATERII FEBREI TIFOIDE

ISTORIC

De la descoperirea bacilului febrei tifoide în anul 1880 de cât Eberth şi Koch, pînă în anul 1900, adică timp de 20 de ani, de s-a stabilit prin mai multe probe doveditoare că acel bacii es într-adevăr producătorul febrei tifoide, s-au produs însă foarte puţi fapte pentru a putea intra mai de aproape în epidemiologia şi în eti logia specială a acestei boale, atît de importantă.

Pînă în anul 1886, cei mai mulţi patologişti s-au îndoit mult chi de rolul tifogen al bacilului, şi-mi aduc bine aminte cum Vircho şi Pasteur mi-au făcut observaţiuni aspre cînd le-am prezen pentru prima oară culturi, afirmînd că acestea sînt ale febrei tifoid amîndoi aceşti mari savanţi spuneau că nu cunosc vreun bacii prod cînd această boală, cu toate că încă în anul 1884, Gaffky a cultiv din organele cadavrelor de tifici un bacii cu caractere bine defini avînd după acest autor o creştere caracteristică pe cartof, formînd el un strat foarte subţire, lucios. Chiar în acelaşi an, am constatat există la oameni sănătoşi sau cu febră tifoidă, precum şi în intesti un bacii saprogen, semănînd mult cu bacilul tific, şi în anul 18 Escherich descrie acest microb într-un mod clasic şi-l nume Coii *comunis.*

în 1890 am descris o serie de bacili intermediari între bacilul Şi al febrei tifoide ,• aceşti microbi intermediari nu erau bacilii feb tifoide şi nici nu s-a putut observa vreo trecere între bacilul feb tifoide şi *coli,* după cum au pretins alţi autori ca Roux, Rodet Arloing; formele intermediare după cercetările mele erau contră nişte microbi particulari, stabili, care nu treceau în nici o a formă ; aceste forme intermediare le-am găsit mai cu seamă în ca

vrele oamenilor morţi de febră tifoidă, de obicei împreună cu bacilul febrei tifoide, altă dată singure.

Pentru a descoperi aceşti microbi, trebuia să revăd toate caracterele morfologice şi biologice descrise pînă atunci, de o parte pentru bacilul febrei tifoide, de alta pentru *Coli comunis*; nu pot intra în amănuntele lor şi mă mărginesc a menţiona că n-am găsit un singur caracter izolat, care ar fi putut să-mi servească pentru a descoperi anume microbi intermediari bacilului febrei tifoide sau bacilului *coli.* Doi microbi intermediari s-au putut caracteriza mai bine, nu printr-un singur caracter, dar prin suma caracterelor lor biologice şi morfologice ; şi cum în cazurile respective nu s-a găsit şi bacilul febrei tifoide, nu e nici o îndoială că aceşti bacili au produs boala ; printre caracterele lor, trebuie să amintim că nu produc indol şi nu coagulează laptele, întocmai ca şi bacilul febrei tifoide, cresc însă mai abundent pe diferite substanţe, sânt mai patogeni pentru animale, şi nu produc aciditate ; nu este dar îndoială că avem a face cu un microb care în 1894 a fost descris din nou de Achard şi Benzaude sub numele de bacii paratific. Am găsit deci printre 12 cazuri de febră tifoidă un caz sau două ce au fost produse, nu de bacilul febrei tifoide, ci de un bacii asemănător, dar deosebit.

In anul 1894, Pfeiffer a găsit că prin bacilul febrei tifoide se pot imuniza iepurii, astfel încît dacă se introduc bacilii febrei tifoide în peritoneul acestor animale, aceşti bacili sînt transformaţi foarte repede în granulaţiuni, pe cînd alţi microbi asemănători nu sînt modificaţi prin acelaşi procedeu; în anul 1896, Widal a arătat că serul tificilor aglutinează bacilul febrei tifoide, pe cînd alţi bacili nu sînt aglutinaţi de acest ser sau sînt mai puţin aglutinaţi.

în anul 1890, am arătat că bacilul febrei tifoide se găseşte în urină, chiar după ce a dispărut bacilul din toate organele, fapt care a fost dezvoltat în 1898 de Petruschky, arătînd că urina constituie în multe cazuri o cultură pură a bacilului şi că se menţine acolo chiar în convalescenţă. Sînt autori care au găsit bacilul în fecale în cantitate mare, pe cînd alţii l-au găsit în cantităţile menţionate numai în anumite perioade ale boalei; este important a se şti că bacilul s-a găsit în cultură pură în vezica biliară şi că bila e un mediu foarte bun pentru acest bacii ; de multe ori chiar după însănătoşirea de febră tifoidă, bacilul există în vezica biliară, de unde este eliminat din timp în timp şi chiar calcul! biliari conţin de multe ori acest microb. Este de altfel greu de a constata bacilul febrei tifoide în dejecţiuni, căci intestinul conţine tot felul de microbi asemănători.

D.rigalski şi Konradi au imaginat în anul 1904 un mediu de cultură compus din geloză, sodă, cristal-violet, lactoză şi turnesol, pe care bacilul febrei tifoide creşte sub formă de colonii mici albastre, pe cînd *coli* creşte sub formă de colonii roşii mai mari; ceilalţi microbi ai intestinului nu cresc sau cresc foarte puţin pe această substanţă, astfel că se pot obţine foarte curînd culturi din dejecţiuni. Marpmann şi în urmă L6ffler au imaginat un agar cu verde de malahit, pe care de asemenea nu cresc cei mai mulţi microbi; bacilul febrei tifoide şi alţii care produc alcalinitate cresc formînd mici colonii sbîrcite, transparente, puţin aderente de agar, pe cînd bacilul *coli* formează colonii mai mari şi opace ; dacă se toarnă peste aceste cultur apă sau ser fiziologic, se detaşează coloniile bacilului febrei tifoide, pe cînd celelalte colonii rămîn fixate ; se pricepe de la sine că lichidu conţine aproape exclusiv bacilul febrei tifoide. Menţionăm aceste metode, fiindcă pe ele se bazează progresele realizate în timpul din urmă

Numai graţie acestor metode s-a reuşit a se constata că bacilu febrei tifoide există regulat în dejecţiuni ; în urină, bacilul fiind d obicei în cultură pură, se constată mai uşor ; şi în sînge există d multe ori bacilul febrei tifoide, mai ales dacă se mai întrebuinţeaz şi bila sau substanţă cu bilă pentru cultura sîngelui; prin aceste metode se găseşte bacilul febrei tifoide şi în dejecţiuni, în 75% din cazuri; pe cînd în sînge se găseşte numai în 12%. Reacţiunea lu Widal din contră ne dă rezultate nesigure şi negative în 25% di cazuri, căci trebuie să cerem cel puţin un titru de 1 la sută, căci seru bolnavilor de alte boale poate aglutina bacilul febrei tifoide în proporţie de 1/50. Pe baza acestor metode, putem face diagnosticul febre tifoide cu destulă siguranţă, însă bacilii paratifici şi bacilii intoxicaţiunii cu came pot tulbura mai cu seamă aceste rezultate.

PARATIFUS

în anul 1900, Schottmuller a constatat epidemii care se mănau cu febra tifoidă, fiind însă boale mai uşoare, produse nu d bacilul febrei tifoide, ci de alt microb, fiind neapărat acela descris d mine şi de Achard. Schottmuller descrie două feluri de paratifus, A şi B. S-au găsit pînă acum numai două mici grupuri de îmbolnăvire prin paratifusul A, pe cînd sînt cunoscute sute de cazuri d ^bolnăviri cu paratifusul B, aşa încît pentru practică se simplific lucrul şi putem să nu considerăm aci decît paratificul B. Acesta pro

duce o boală care se deosebeşte printr-un examen atent de febra tifoidă ; boala începe subit, cu vărsături, cu frison, ridicarea bruscă a temperaturii la 40°, diaree, dureri abdominale, dejecţiuni abundente mucoase sau riziforme, aşa încît seamănă cîteodată cu o adevărată holeră, apare uneori un herpes labial, temperatura rămîne ridicată, neregulată, ca la o septicemie.

Convalescenţa e de multe ori prelungită şi cu complicaţiuni din partea intestinelor sau a pulmonilor. Dejecţiunea e totdeauna rău mirositoare, pe când la febra tifoidă n-are miros ; există o tumoare tare a splinei numai la începutul boalei, rozeola e mai pronunţată decît în febra tifoidă, pe cînd simptomele nervoase sînt mai mici, mortalitatea e mai mică (1%, pe când în febra tifoidă e de la 10 pînă la 20%); în puţinele cazuri mortale, numai arareori se găsesc ulceraţiuni intestinale, de mai multe ori însă membrane noi dizenterice pe mucoasa injectată a intestinului. Există însă, cum am spus, cazuri care încep cu enterită dizenteriformă sau holeriformă, fără semne tifice. Bacilul paratific diferă de bacilul febrei tifoide mai cu seamă prin producţiune de alcalescenţă, printr-o activitate mai mare faţă de substanţele colorante, şi, în fine, printr-o virulenţă mai mare pentru animale ; culturi încălzite peste 70° sînt toxice, pe cînd cele de febră tifoidă sînt inofensive.

Această împrejurare e de cea mai mare importanţă, căci explică cum infecţiunea se poate produce prin alimente fierte şi fripte.

In adevăr, s-a dovedit că cele mai multe intoxicaţiuni prin carne sînt cauzate de paratificul B, producînd aceeaşi febră şi enterită ca şi în paratifusul propriu-zis. Este de mare importanţă că o serie de epizootii sînt de asemenea produse de acelaşi paratifus B, aşa, pneumoenterita sau pesta porcilor, psittacosa şi tifusul şoarecilor ; mai cu seamă cea din urmă boală e importantă în această privinţă, căci acest bacii a fost întrebuinţat în diferite ţări şi chiar la noi, pentru stîrpirea şoarecilor de cîmp. Pentru acest scop muiem pline cu culturi şi le punem înaintea găurilor şoarecilor ; cu această ocazie se murdăresc mîinile lucrătorilor ; s-au şi descris adevărate epidemii printre persoanele care lucrează cu această substanţă periculoasă, şi ar fi deci timpul de a se opri întrebuinţarea bacilului paratific pentru acest scop.

Am constatat astfel că acest bacii nu e cu totul identic cu paratificul B, nu numai că are o virulenţă specială, dar decolorează neutralroth şi verdele de malahit cu mult mai energic, şi are cili mai rigizi decît paratificul. Tot aşa se comportă şi bacilul pneumoenteritei porcilor, adică bacilul unei boale foarte periculoase, care mult timp a

cauzat o îmbolnăvire şi o mare mortalitate printre porci, şi la noi în ţară. Putem adăuga că acest bacii diferă de bacilul paratific B după cercetările noastre, şi prin aceea că în mediul lui Barsikoff cu glucoza, nu produce coagularea ca paratificul B şi seamănă deci din acest punct de vedere mai mult cu bacilul febrei tifoide. Nu cunoaştem cazuri bine stabilite în care pneumoenterita s-ar fi propagat şi la om.

ORIGINEA ŞI COMBATEREA FEBREI TIFOIDE

In organismul omului, microbul paratific B lucrează aproape ca şi bacilul febrei tiofide. Ii putem trata deci împreună. Bacilii intră în organism, neapărat prin tubul digestiv, şi în cele mai multe cazuri se opresc pe amigdale.

într-adevăr, se poate constata aproape în 40% din cazuri, că tifusul începe printr-o anghina, în care cazuri se pot găsi numeroşi bacili ai febrei tifoide pe frotiul din amigdale. Există cazuri unde o persoană a avut o amigdalită ; puţin timp după aceea a infectat alte persoane cu febră tifoidă şi persoana cu anghina de asemenea a făcut o febră tifoidă. Pot să adaug că la om, într-un caz de paratifus, am găsit de asemenea o anghina parenchimatoasă cu acelaşi bacii paratific B ca şi în intestin.

Din amigdale bacilul se propagă, probabil prin căile limfatice, intră în stomac şi în intestine, însă aici nu se înmulţeşte, astfel încît se găsesc totdeauna numeroşi bacili în părţile superioare ale intestinului, pe cînd în intestinul gros de obicei nu se mai găsesc decît puţini bacili. In această privinţă e o deosebire mare între tifus şi paratifus. Bacilul febrei tifoide nu se găseşte în dejecţiuni decît în 70% din cazuri, pe când paratificul se elimină necontenit în cantităţi mai.

In febra tifoidă există ulceraţiuni intestinale, care deci trebuie privite ca leziuni secundare ca şi celelalte leziuni ale intestinului, şi "care pot să lipsească, pe când bacilii există întotdeauna în splină şi în organele interne.

Prezenţa bacililor în intestin se explică mai mult prin secreţiunea biliară, bila fiind un bun mediu de cultură pentru bacilul tific şi paratific. într-adevăr, vezica biliară conţine totdeauna cantităţi de microbi care persistă chiar în convalescenţă şi de obicei pînă la opt săptămîni după însănătoşire.

Şi în vezica urinară se cultivă bacilul şi se elimină cu urina şi asemenea mai multe săptămîni după însănătoşire.

In anul 1904, Koch a organizat o campanie sistematică în contra febrei tifoide, baziîndu-se pe principiile stabilite în combaterea holerei.

Intîiul lucru trebuie să fie cunoaşterea tuturor cazurilor de unde se poate propaga boala şi anume examenul apei sau al alimentelor care ar conţine germenul tific. Rezultatele erau cît se poate de surprinzătoare, căci s-a constatat că într-o localitate unde există febră tifoidă, printre oamenii care se găsesc în jurul bolnavului, sînt mulţi cu bronşite simple sau mai grave, cu diaree trecătoare, cu dureri de cap şi inapetenţă, care toţi aveau în dejecţiunile lor sau în urină, cantităţi mari de bacili ai febrei tifoide. Mai cu seamă la copii s-au găsit multe atare cazuri, pe care nimeni nu le-ar fi luat dre*pt febră tifoidă. Nu numai atît, dar *s-a găsit bacilul chiar la oameni cu totul sănătoşi, trăind în jurul celor bolnavi.* Mai mulţi dintre cei din urmă au avut o dată febră tifoidă, înainte cu cîteva luni sau chiar cu cu cîţiva ani. Serul acestor oameni aglutinează de multe ori bacilul febrei tifoide, pînă la 1/500.

întrebarea este dacă aceşti oameni sănătoşi au avut întotdeauna mai înainte o febră tifoidă, deşi poate uşoară, sau dacă n-avem a face cu purtători de bacili.

Duipă cercetările lui Lentz trebuie să distingem într-adevăr trei feluri de oameni sănătoşi, purtători de bacili. Unele din aceste persoane au suferit curînd de o febră tifoidă şi vedem în adevăr că la aceştia dispar bacilii peste o săptămînă sau peste cîteva zile.

Alte persoane au avut de asemenea o febră tifoidă, dar cu mai multe luni sau chiar cu mai mulţi ani înainte ; la aceste persoanei urina şi dejecţiunile conţin cîteodată cantităţi enorme de bacili, o adevărată cultură pură; aceştia sînt purtătorii cronici de bacili. S-au urmărit atare persoane pînă la 4 ani şi tot mereu au eliminat bacili ; este probabil că atare persoane au toată viaţa lor bacili în dejecţiuni ; aceşti bacili sînt foarte virulenţi şi sînt aglutinaţi în mod energic. Atare persoane, în orice moment, pot da naştere la izbucnirea unei epidemii de febră tifoidă, ele însă rămînînd sănătoase. Lentz relatează următoarele despre un atare caz. E vorba de o bucătăreasă care înainte cu 11 ani a avut o febră tifoidă şi suferea dini cînd în cînd de diaree, în cele din urmă a fost angajată la un preot catolic şi după puţin timp, toţi locatarii casei — cu totul erau opt persoane — s-au îmbolnăvit de febră tifoidă, cu excepţiunea însă a bucătăresei, care, cu toate acestea, avea bacili în urină şi în fecale. S-au stabilit de atunci numeroase cazuri de felul acesta, . astfel încît

se vede că epidemiile prin purtători continui de bacili sînt destul de frecvente.

Al treilea grup de persoane sănătoase care elimină bacili este format de oameni care se infectează cu bacilul, însă nu se îmbolnă-vesc, cu toate că bacilul se înmulţeşte în organismul lor şi se elimină. Probă că aceştia nu sînt nişte purtători continui de bacili este că se poate urmări infecţiunea prin reacţiunea lui Widal, începînd prin diluţia de 1/50, 1/20 şi î/10. Ceea ce arată că bacilul a intra numai atunci, ajungînd la un titru mare, apoi titrul devenind din ce în ce mai mic, şi pînă în fine, serul nu mai aglutinează. S-a petrecu deci o influenţare trecătoare a organismului prin bacili, fără ca omu să se fi îmbolnăvit.

Infecţiunea cu paratifus se produce cam în acelaşi fel, dar puten zice că paratifusul este şi mai infecţios, poate din cauză că dejecţiunil paratifice conţin întotdeauna cantităţi mari de bacili.

Există şi purtători cronici de bacili paratifici, tocmai precum s-dovedit că bacilul pneumoenteritei porcilor, care este aproape acelaş microb, se găseşte de multe ori în intestinul porcilor sănătoşi. Di experienţele de pînă acum, reiese că oamenii care au avut febr tifoidă elimină pînă la 8 săptămîni bacili, însă 4—5% din cei vin decaţi păstrează bacilii, probabil în vezica biliară, şi îi elimină de încontinuu mai mulţi ani şi probabil totdeauna. Astfel s-a dovedit c o femeie sănătoasă, care avea bacilul febrei tifoide în dejecţiuni, a avu febră tifoidă înainte cu 30 de ani.

S-au găsit într-un calcul biliar, care s-a eliminat cu mai mulţi an înainte, bacilii febrei tifoide. Un caz interesant din acest punct d vedere este următorul; Niepraschka tratat în ianuarie 1906 femeie cu febră tifoidă şi mama ei avea bacilii febrei tifoide în dejec ţiuni. Cea din urmă, nu-şi aduce aminte să fi avut febră tifoidă, însă suferit de mult de calculi biliari. Examinîndu-se atare calculi elimina de mai mult timp, s-au găsit bacilii febrei tifoide nu numai la suprafaţ dar şi în centrul lor, ceea ce arată că vezica biliară a conţinut d mult timp bacilii febrei tifoide.

Aceste cazuri sînt atît de frecvente, încît putem afirma azi c ceie *mai multe cazuri de febră tifoidă sînt datorite tocmai contactul cu oamenii sănătoşi, care elimină neîncetat cantităţi enorme de bac*

Este evident că un bolnav grav de febră tifoidă e cu mult m puţin periculos decît tocmai un om sănătos care elimină tot mere bacilii febrei tifoide, căci toată lumea se fereşte de un om bolnav, n mănîncă cu dînsul, nu vine în atingere de aproape cu el, dejecţiuni

lui se dezinfectează. Cu cît însă mai periculos e un om sănătos, care vine în contact intim cu atîţia oameni, de care nimeni nu se fereşte. Atare purtători de bacili vor infecta lumea, mai cu seamă prin urină.

Sînt cunoscute cazuri numeroase, cînd o persoană suferind de o altă boală, nu de febră tifoidă, mai cu seamă de colecistită, a infectat infirmierele, îngrijitoarele şi cîteodată spitalul, cu febră tifoidă.

Aşa era o femeie care a avut în 1905 febră tifoidă. în 1906, se îmbolnăveşte cu fenomene de apendicită. Intră în spital unde se constată că are o colecistită; se infectează infirmiera care capătă o anghina tifică, adică se găseşte bacilul febrei tifoide în această anghina. Peste 14 zile a căpătat o febră tifoidă clasică.

Copiii şi oamenii robuşti nu prea devin purtători sau eliminatori continui ai bacilului, ci mai cu seamă femei, persoane slăbite şi bolnave, alienaţii mai cu seamă. S-a constatat de multe ori că un alienat, fără nici o altă boală, a introdus febra tifoidă în ospiciu, dovedindu-se după aceea că este un purtător continuu de bacili.

Neapărat că afară de acest mod de infecţiune, necunoscut pînă acum, există şi celelalte posibilităţi, aşa infecţiunea de la bolnavii de febră tifoidă, mai cu seamă infecţiunea la inmormîntare, prin muşte, sau mai ales prin rufăria bolnavului.

Trebuie deci neapărat să se interzică ca să se intre în camera mortuară, şi mai ales să se mănînce acolo. Trebuie interzis de asemenea ca rufăria să se spele la puţuri.

Dejecţiunile bolnavilor se dezinfectează cu lapte de var, dezinfectarea urinei nefiind obligatorie, este astăzi neglijată, aşa încît curtea, privata, vor fi totdeauna infectate. E adevărat că după însănătoşirea, moartea sau transportul bolnavilor la spital, vin dezinfectorii, dar m-am convins de multe ori, că aceşti dezinfectori nici n-au idee cum şi ce trebuie dezinfectat. Am văzut de asemenea de multe ori' butoaie cu apă de băut din timpul boalei, acoperite cu covoare din casă sau chiar din camera bolnavului, nebăgate în seamă de dezinfectori, cu toate că neapărat erau pline cu bacilii febrei tifoide.

M-am convins că dezinfecţiunea de astăzi a oamenilor însănătoşiţi de febră tiofidă şi a locuinţelor tificilor este iluzorie, şi că va trebui făcută în viitor totdeauna sub supravegherea personală a medicului, însă, după cele spuse aici, această dezinfecţiune e azi partea cea mai mică în lupta contra febrei tifoide ; lucrul cel mai principal va trebui să fie totdeauna examenul sistematic al dejecţiunilor şi al urinei tuturor persoanelor care au fost în contact cu bolnavul.

Numai astfel vom descoperi purtătorii de bacili şi anume pe c mai periculoşi, pe cei continui. Cu toate că numai 4—5% din c tifici devin purtători continui de bacili, dacă considerăm că aceş oameni se acumulează, adică din fiecare epidemie rămîn 4—5%, poate uşor aprecia cîţi purtători de bacili trebuie să existe tot mer în mijlocul nostru; într-adevăr în fiecare an, după statistica oficial se îmbolnăvesc în Romînia de febră tifoidă aproape 4000 de oamer se produc deci în fiecare an 160 de purtători de bacili, ceea ce a face, spre exemplu, pentru 10 ani, 1600; dacă însă considerăm că r se declară decît a 5-a parte din bolnavii de febră tifoidă, număr purtătorilor de bacili creşte într-un mod într-adevăr înspăimîntător.

Chestiunea cea mai gravă este ce să facem cu aceşti purtăto de bacili, căci fiind oameni sănătoşi, nu-i putem opri să vie în co tact cu lumea şi să depună urina şi dejecţiunile lor în toate părţil provocînd epidemii.

Aici se prezintă o problemă socială şi de drept. în Germania ata persoane sînt povăţuite să nu urineze decît în privaţi şi să nu murdărească cu urina şi dejecţiunile lor, cu cea mai mare băgare seamă. Dar de obicei, aceste persoane nu respectă de fel aceste instru ţiuni şi din cauza aceasta provoacă din timp în timp epidemii. Cr că statul are dreptul de a supraveghia aceste persoane mai de aproap atunci cînd se va dovedi că nu trăiesc după indicaţiunile date. Se rec mandă pentru atare persoane, ca să încerce să-şi dezinfecteze uri prin întrebuinţarea urotropinei, helmitolului şi prin antiseptice intes nale, prin vaccin şi seruri, ca să distrugă microbul periculos din org nismul lor ; aceste mijloace sînt cu atît mai indicate, cu cît înşişi pu tătorii de bacili sînt din această cauză supuşi diferitelor îmbolnăvi

în fine, se pune întrebarea dacă febra tifoidă se ia şi prin ap de băut. Neapărat că sînt multe epidemii hidrice, dar cîteodată confundă cu altele prin contact. Aşa, spre exemplu, se constată u grup de îmbolnăviri în jurul unui puţ. Se presupune că puţul e d vină, însă vrînd a astupa puţul, aflăm că tot satul ia apă de acolo. anchetă mai de aproape arată că toate persoanele care şed în jur puţului vin în contact intim unul cu altul şi că printre ei se găseşte cîte un purtător cronic de bacili, adică nu puţul, ci purtătorul cron de bacili este cauza epidemiei.

O epidemie de contact are de obicei altă înfăţişare decît u iddrică. Epidemia hidrică izbucneşte deodată cu multe cazuri, pe cîn una de contact începe cu puţine cazuri care se înmulţesc mereu, după aceea, asemenea descreşte încetul cu încetul.

Se cunosc mai departe epidemii în urma băilor în ape infectate, în urma băuturilor gazoase infectate, mai cu seamă însă prin lapte şi prin alte alimente, dacă sînt mînuite sau gătite de purtătorul de microbi.

Nu voi insista asupra măsurilor ce trebuiesc luate contra febrei tifoide de această provenienţă, cred că sînt cunoscute tuturor medicilor şi voi trece la expunerea unor fapte importante în ce priveşte găsirea microbului *paratiiusului şi a altor microbi asemănători.*

MODUL DE PROCEDARE PENTRU A GĂSI PARATIFICII ŞI MICROBI ASEMĂNĂTORI

Paratifusul s-a descoperit prin lipsa reacţiei lui Widal, fiind cazuri ce seamănă cu febra tifoidă şi care nu dau această reacţiune ; după aceea s-a putut cultiva din sîngele bolnavilor, din dejecţiuni şi din urină, bacilul paratific.

In ce priveşte reacţiunea lui Widal, cu toate că în mai multe cazuri de febră tifoidă — mai cu seamă la început — nu dă rezultate pozitive, totuşi putem zice că în enorma majoritate a cazurilor avem o aglutinare într-o diluţiune de 1/100. Neapărat că nu trebuie să ne mulţumim cu titrul de 1/50, cum s-a făcut mai înainte, căci se poate întîmplă ca şi paratificul B, dar mai cu seamă bacilul intoxicaţiunii cu carne al lui Gărtner, să fie aglutinat într-o proporţiune de 1/50 şi chiar 1/100, de serul tific.

L e n t z a găsit o metodă prin care să se poată orienta chiar şi în cazuri dubioase, adică a găsit că serul paratificului aglutinează bacilul paratific după o jumătate de ceas, pe cînd serul tific aglutinează bacilul paratific numai după două ceasuri. Dacă bacilul paratific e aglutinat de serul unui bolnav după o jumătate de ceas şi dacă mai tîrziu nu se mai produce o aglutinare mai mare, putem pune diagnosticul de paratifus ; dacă însă aglutinarea mai creşte după aceea, mai cu seamă la căldură, atunci vom pune diagnosticul de febră tifoidă. Această probă trebuie să fie totdeauna urmată de o cercetare sistematică a familiei bolnavului şi asupra întinderii boalei.

In adevăr, F r o s h a arătat că acolo unde i s-au declarat 7 cazuri de febră tifoidă, făcînd o anchetă mai serioasă, a găsit încă 72 de bolnavi.

Mai greu va fi apoi constatarea purtătorilor de bacili, şi în fine, constatarea momentului cînd convalescentul sau fostul bolnav nu mai elimină bacili.

In privinţa paratifusului, aceste măsuri sînt mai uşor de realiza căci sîngele paratificului conţine bacili aproape întotdeauna, asemene fecalele au totdeauna cantităţi mari de bacili. Aceste cercetări ne v da siguranţa că avem a face cu paratifus.

Va fi necesar ca medicii sanitari în funcţiuni publice să cunoas deci în mod perfect metodele pentru a cultiva bacilii tifici şi bacil paratifici din fecale şi din urină, căci combaterea modernă a febr tifoide în ţara noastră a luat o întindere mare şi ea depinde de aces cunoştinţe. Astăzi putem zice că prevenirea boalelor şi lupta sanita nu se poate face fără concursul continuu al misiunilor ştiinţifice şi medicilor sanitari înzestraţi cu laboratoare şi cu toate mijloace pentru cercetări ştiinţifice.

Deja cu metoda lui Drigalski s-a putut constata de către K o c şi D r i g a l s k i toată această etiologie particulară. Rezultatele dev însă încă mult mai bune, dacă combinăm această metodă cu aceea lui L 6 f f 1 e r, cu verde de malahit.

Dacă în urma acestora am izolat mal mulţi microbi suspecţi, ace microbi pot fi precizaţi mai cu seamă prin 3 încercări, adică cu zer lapte cu turnesol după P e t r u s c h k y , cu lapte, şi cu agar cu ne tralroth. Mai cu seamă neutralroth dă rezultate bune, încît tific rămîne nealterat şi paratificul B devine decolorat, fluorescent şi bule de gaz. Prin metoda lui P e t r u s c h k y , bacilul febrei tifoide pr duce coloraţiunea roşie, pe cînd paratificul, după ce în prima zi a proc această coloraţiune, trece în albastru.

Am găsit că şi metoda recomandată de B u c h o l t z poate fi u lizată pentru diferenţierea acestor microbi. Trebuie să dispunem 4 substanţe : de neutralroth, de verde' de malahit-agar, de turnes agar şi de orcein-agar ; se însămînţează apoi fiecare şi după 24— ore bacilul tific a decolorat aceste substanţe cu excepţiunea lui n tralroth, pe cînd paratificul B decolorează toate substanţele. Baci paratific A decolorează neutralroth şi malahitul, nu decolorează în turnesolul şi orceina. *Coli comunis,* care de asemenea poate fi confun cu paratificii, decolorează neutralroth şi turnesolul, lasă însă malahi şi orceina nemodificate. în fine, bacilul dizenterie nu decolorează n una din aceste substanţe.

Experienţele mele nu se potrivesc cu totul cu această desc ţiune, găsind anume, că nici febra tifoidă nu decolorează, sau nu foarte puţin, verdele de malahit, ceea ce însă nu diminuează valoa reacţiunii ; mai departe am găsit că şi bacilul Gărtner se compo într-un mod particular faţă de aceste substanţe ; seamănă în acea

privință cu paratificul B, decolorează însă mai energic încă neutral-roth şi orceina.

Cu ajutorul acestor substanțe am putut să disting încă mai multe grupe printre microbii paratifus B.

Grupul epizootiilor produse prin paratifus B se distinge de bacilul Gărtner decolorînd mult mai energic malahitul decît acesta din urmă.

într-adevăr, este de mare importanță a se distinge paratificul de intoxicațiunile cu carne ; această deosebire e uşoară între paratificul B şi bacilul lui Gărtner, este însă anevoioasă între paratificul B şi între microbul analog producînd atare intoxicări. Cu toate acestea am găsit mai multe caractere, mai cu seamă în ce priveşte virulența şi acțiunea deosebită asupra mediilor colorate, care permit o atare deosebire.

Dacă avem a face cu un grup de îmbolnăviri în urma mîncării de carne sau şi de alte alimente — cu vărsături, diaree, febră, durere de cap, crampe şi prostrație — vom face întîi de toate proba aglutinării. Dacă vedem că aglutinarea se face peste 1/100 şi mai mult cu paratifus B, atunci vom avea a face cu o intoxicațiune alimentară prin acest microb. Vom fi neapărat şi mai siguri, dacă vom izola bacilul din fecale şi din sînge. Un laborator de bacteriologie trebuie să dispună întotdeauna de un ser paratific produs la animale şi care trebuie să aibă un titru de cel puțin 1/5000, adică aglutinînd într-o diluțiune de 1/5000 bacilul paratific. Dacă bacilul izolat de la bolnav e în adevăr aglutinat în această diluțiune, atunci nu mai încape îndoială că avem a face cu o intoxicațiune alimentară de tipul paratific. Dacă însă serul bolnavului nu aglutinează bacilul paratific B, aglutinează bacilul tific în măsură mai mică şi bacilul Gărtner în măsură mai mare, atunci avem a face neapărat cu o intoxicațiune cu Gărtner ; izolînd apoi bacilul, el va fi aglutinat într-o diluțiune mare cu ser de Gărtner de la animale.

Cercetarea va fi completată neapărat prin injecțiuni la animale, nu numai prin sînge dar şi prin culturi încălzite, toxinele microbilor [ntoxieațiunilor cu carne rezistând la căldură.

Pe baza acestor metode m-am convins din ce în ce mai mult că există pe lîngă bacilii febrei tifoide şi pe lîngă cei ai paratifusului şi ai intoxicațiunilor prin carne, o serie de microbi intermediari despre care am avut onoarea a întreține academia în două rînduri. Aceşti bacili intermediari produc boale în urma infecțiunii prin contact, prin apă sau prin alimente, şi se prezintă cînd sub forma unei gastroenterite, cînd a unei febre tifoide, cînd a unei septicemii hemoragice, cîteodată izbucnesc sub forma unei epidemii. Cînd se localizează,

prezintă semnele unor boale mai mult sau mai puțin grave ale u
organe.

Numai în timpul din urmă s-a documentat şi pentru febra tif
că ea se poate manifesta de asemenea sub forma unor îmbolnă
uşoare şi limitate, cum ar fi o anghina, o bronşită, o gastroente
uşoară, o colecistită etc.

Toate aceste fapte, mai cu seamă însă particularitățile expus
ce priveşte epidemiologia febrei tifoide, sînt de cea mai mare im
tanță sanitară, căci schimbă cu totul noțiunile curente asupra preve
şi combaterii febrei tifoide.

Astăzi însă, cei mai mulți medici cred că pentru a com
febra tifoidă, lucrul principal este examenul apei, fierberea apei
pecte, izolarea bolnavilor, dezinfectarea ; neapărat aceste măsur
şi astăzi importanța lor; am văzut însă că s-a găsit încă un
izvor de infecțiune mult mai important, adică molipsirea de la
menii sănătoşi în aparență.

Tocmai acest factor este totdeodată cel mai greu de combătu
cere măsuri energice de ordin social, care vor veni să pătrundă
fund în viața de familie, în detrimentul libertății individuale.
adevăr, din ce în ce se arată mai mult că în interesul sănătății pub
individul va trebui să abdice de la libertatea sa individuală. înto
precum s-a ridicat de mult în statul modern dreptul individului
înstrăina proprietatea altuia, de a suprima şi de a omorî de c
tățenii săi, va trebui în interesul fericirii şi al progresului ome
ca individul să renunțe la libertatea de a îmbolnăvi pe concetă
săi şi de a-i omorî prin boale molipsitoare. Pînă cînd statul m
nu va lua măsuri legale absolute în această direcțiune, omenire
va progresa şi va rămîne tot victima mizeriei economice şi san

Din aceste cercetări mai rezultă altă necesitate importantă,
aceea, că conducătorii serviciului sanitar trebuie să fie oamen
ştiință şi în curent cu toate cercetările moderne, căci nu este p
să fie ignorate de Serviciul sanitar fapte ca cele aici expuse. Nu
destul ca aceşti conducători să fi citit cîte ceva în această direc
ci trebuie prin lucrările lor să-şi fi făcut o convingere.

Destul a suferit țara şi destule sacrificii zadarnice s-au
pentru sănătatea publică, numai din cauză că unii conducători ai
viciului sanitar nu erau oameni specialişti, neştiind deci să judec
loarea măsurilor sanitare, cheltuind sume enorme pentru lucruri in

fiind înşelaţi de reclame, de comunicări greşite sau de interpretări greşite ale rezultatelor ştiinţei.

În fine este important a se aprecia schimbările şi progresele ce se fac astăzi în ştiinţele sanitare, în urma descoperirilor necontenite. Să nu se creadă că aceste descoperiri ar schimba noţiunile fundamentale ale ştiinţelor sanitare. Aceste schimbări niciodată nu privesc bazele experimentale şi cunoştinţele fundamentale ale ştiinţelor sanitare, ci numai acele noţiuni pe care le-am cîştigat prin analogie sau care au rămas ca tradiţiuni, din timpuri mai puţin luminate. Sîntem nevoiţi a păstra atare noţiuni pînă cînd ştiinţa modernă îşi va fi spus cuvîntul, înlocuind tradiţiunea şi probabilitatea, cu siguranţă ştinţifică.

Neapărat că domeniul credinţelor, prejudiciilor sanitare, adică bagajul sanitar al profanilor şi al medicilor nespecializaţi devine din ce în ce mai restrîns, şi timpul nu este depărtat, cînd toată organizarea şi toată practica sanitară vor intra în cadrul ştiinţelor naturii.

RETROPERITONITĂ

Sub numele de retroperitonită, se înţelege în genere o inflama
a peritorieului localizată în cavitatea dindărătul epiplonului, şi care
întîlneşte mai ales în linita plastică. Această denumire nu pare exa
şi vom arăta că termenul de retroperitonită trebuie aplicat nu inf
maţiei peritoneului, ci ţesutului care se află în dosul lui, ţesutul ret
peritoneal. Pînă acum, după cîte ştiu, nu a fost descrisă nici o in
maţie proprie acestui ţesut, căci în peripancreatită, periadenită, p
uretrită etc, s-a avut totdeauna în vedere inflamaţia limitată la în
lişul acestor viscere.

In multe cazuri inflamaţia nu rămîne limitată la un singur org
ci ea poate să se întindă la organele vecine şi să devină chiar
totul difuză. Adesea chiar, punctul de plecare al inflamaţiei este obsc
Se poate constata în acest ţesut, sau o inflamaţie francă, cu dilata
vaselor, edem, hemoragii şi focare embrionare şi microbiene, sau
induraţie difuză, sau apariţia de numeroase cordoane fibroase
scleroase. In aceste din urmă cazuri, ţesutul peritoneal devine atît
rezistent, încît este aproape imposibil la autopsie să se scoată şi
se izoleze organele retroperitoneale.

Mai ales pancreasul, capsulele suprarenale, ganglionii s
patici etc, sînt adesea atinse de inflamaţie cronică, pornind de
ţesutul retroperitoneal. Aducem următoarele documente, în spriji
acestor afirmaţii :

Capsulele suprarenale. Cînd ele sînt invadate de o inflama
provenind din organele vecine, se pot constata leziuni de difer
grade. Cîteodată nu este decît o simplă îngroşare a învelişului fib
al capsulelor şi al ţesutului ei conjunctiv : altă dată stratul glor

rular este sclerozat şi capsula se află fixată mai bine de ţesutul retroperitoneal înconjurător.

Adevăratele adrenalite cronice difuze pot fi chiar de origine exogenă. Astfel endocardita cu tromboză arterelor mezenterice şi scleroza consecutivă a ţesutului retroperitoneal, arterioscleroza abdominală, peritonitele cronice hiperplastice, tabesul mesaraic cu scleroza ţesutului retroperitoneal, pancreatita cronică etc, sînt adesea focare din care inflamaţia se propagă spre ţesutul propriu al capsulelor suprarenale.

Trebuie să insistăm asupra retroperitonitei şi în cazurile de boala lui Addison, atunci cînd găsim, pe lîngă o scleroză, o atrofie sau o tuberculoză a capsulelor, o induraţie a ţesutului retroperitoneal invadînd marii ganglioni simpatici.

Pancreasul poate fi şi el atins de inflamaţia venind din organele vecine, ca ficatul, căile biliare, ganglionii limfatici etc. Această pancreatită trece uşor în stare cronică, cînd se constată oprirea secreţiei şi dispariţia insulelor lui Langerhans.

In unele cazuri fusese diagnosticat diabetul pancreatic ; într-unui din aceste cazuri am întîlnit în pancreas un microb mucogen, altă dată un proteu patogen. Aceşti microbi se găsesc şi în ficat.

Pe de o parte, inflamaţia cronică a pancreasului se poate răspîndi în ţesutul retroperitoneal determinînd leziunile organelor vecine ; pe de alta, se poate urmări originea anumitor pancreatite, pornind dintr-o retroperitonită care, la rîndul ei îşi avea originea într-o perinefrită, o ciroză hepatică, o pileflebită, o angiocolită sau o colecistită.

Rinichiul (nefrită cronică, traumatism, perinefrită).

Stomacul (ulcere cronice, linită plastică), *apendicele, cecul, vezica biliară* (colecistită sau pericolecistită), *arterele abdominale* (arterioscleroza, periarterită sau anevrism), care pot fi punctul de plecare a unei retroperitonite limitate sau generalizate. Ea produce la rîndul ei, cîteodată, o compresiune a ganglionilor simpatici, o pileflebită, o peripancreatită, o suprarenalită.

Ea se poate întinde la canalele biliare, la rinichi sau la marile vene ale abdomenului.

Retroperitonită infantilă poate fi atribuită tuberculozei ganglionilor limfatici. Mai tîrziu aceşti ganglioni se micşorează, devin scleroşi, în timp ce induraţia ţesutului retroperitoneal persistă.

Leziunile cronice tuberculoase sau de altă natură ale coloanei vertebrale şi ale muşchilor pot determina de asemenea inflamaţia acută sau cronică a ţesutului retroperitoneal.

Intr-un caz recent, o scleroză retroperitoneală foarte veche îng
bînd coada pancreasului, capsula suprarenală stînga şi vîrful ri
chiului stîng, a dat naştere dezvoltării simultane a unui cancer r
dular al acestor trei organe, cu metastaze hepatice şi pulmonare.

Concluzii. 1. Există o inflamaţie proprie a ţesutului retroperi
neal, căreia trebuie să-i rezervăm numele de *retroperitonită.* Acea
afecţiune mai rară se întîlneşte mai ales în stare cronică.

2. Retroperitonită provine în genere din inflamaţia organe
retroperitoneale sau a organelor vecine ; cîteodată originea ei răm
obscură.

3. Retroperitonită determină la rîndul ei inflamaţia capsulară, p
ferică sau chiar difuză a pancreasului, a capsulelor suprarenale, a r
chilor, precum şi compresiunea, cu sau fără inflamaţie, a ganglion
simpatici, a vaselor sanguine şi limfatice, a conductelor biliare
pancreatice.

4. Simptomele retroperitonitei sînt greu de precizat; adesea
sînt confundate în clinică cu acelea ale unei gastrite cronice, ale u
ulcer stomacal, ale unui cancer, ale unei litiaze biliare, ale unei p
creatite, ale unei adrenalite etc.

PROBLEMELE TURBĂRII

1. REZULTATELE ŞI IMPERFECŢIUNILE CERCETĂRILOR LUI PASTEUR

Pasteur, cu toate că a elucidat d parte din problemele turbării, totuşi, din cauza boalei, a trebuit să întrerupă studiile sale, astfel încît opera sa a rămas incompletă şi multe din problemele turbării aşteaptă şi astăzi rezolvarea.

Este lucru ştiut de toţi că cel dintîi care s-a ocupat serios şi a reuşit în parte a preveni turbarea a foist Pasteur.

La început şi-a îndreptat cercetările în sensul de a descoperi microbul turbării în saliva turbaţilor şi reuşeşte a izola şi cultiva un microb, care mai tîrziu s-a dovedit a fi pneumococul descris de Talamon şi Frănkel. Nu mult timp în urmă, părăseşte însă drumul acesta, pentru a intra în studiul practic şi experimental al turbării, profitînd şi de lucrările precedente şi contemporane, ca ale lui Galiier, Nocard, Brouardel, Beclard, Vulpian, Cornii etc, declarînd pe faţă, că-şi va dirija cercetările asupra turbării, exclusiv către rezultate aplicabile în practică, lăsînd la o parte chestiunile pur ştiinţifice.

Discuţiile academice asupra turbării, lucrările lui Gallier, care reuşeşte să transmită turbarea cîinelui la iepure, cercetările lui Duboue şi Brown-Sequard, după care turbarea se propagă prin sistemul nervos şi se localizează în oarecare puncte ale creierului şi ale măduvei, demonstraţia făcută de Gallier arătînd posibilitatea de a imuniza contra turbării oi şi capre prin inoculare intravenoasă de salivă rabică, au preparat şi ajutat fără îndoială cercetările lui Pasteur, care în acest mod a avut fericita ocaziune de a se ocupa

cu această chestiune, în timpul cînd se comunicau societăţilor şi Aca
miei Franceze, lucrări experimentale solide asupra turbării.

Cu toate acestea, rezultatele lui Pasteur, în ceea ce prive
turbarea, aparţin manifestaţiunilor celor mai admirabile ale sp
tului omenesc, căci cercetările anterioare aveau atîtea date greş
încît a trebuit un experimentator de primul rang şi un muncitor ex
ordinar de conştiincios ca Pasteur, pentru a face să iasă adevă
din acest haos, şi lumină din această obscuritate,

Pasteur, în chestiunea turbării, fără a dispreţui rezulta
ştiinţifice, mergea deci drept la rezultatele practice, lăsînd de o pa
pentru moment, toate chestiunile pur ştiinţifice.

Cu toate acestea, prin lucrările lui Pasteur nici lupta co
turbării cîinelui nu era rezolvată, căci în ţările în care existau mă
severe contra turbării şi unde nu exista încă vaccinaţiunea antirab
ca în Germania, turbarea făcea mult mai puţine victime decît
Franţa, cu toată vaccinarea lui Pasteur.

E greu a judeca opera lui Pasteur după comunicările sale,
reproduc în mod cu totul incomplet rezultatele obţinute, fiind
deauna însoţite de consideraţiuni generale şi lăsînd numai să se în
vadă lucrarea imensă a lui Pasteur şi a colaboratorilor săi.

Trebuie să-l fi văzut la lucru şi trebuie să şti a citi printre lin
diferitelor publicaţii, pentru a putea aprecia justa valoare a rezultat
obţinute.

Drumul făcut de Pasteur pare azi a fi foarte simplu, lipsit
neprevăzutul şi de inexplicabilul ce se găseşte adesea în istoria
rilor descoperiri. Ceea ce pare a fi mai admirabil în aceste cercet
este judecata justă a lui Pasteur, care i-a permis întotdeauna a ab
dona o direcţiune greşită şi a reveni la calea cea dreaptă.

Astfel, am văzut că Pasteur începe prin a căuta micro
turbării, şi în două rînduri era pe punctul de a compromite reu
operei sale şi a deveni victima principiului enunţat şi urmărit
succes în lucrările sale anterioare, adică de a căuta, înainte de to
microbul boalei de studiat. In cele din urmă s-a convins că nu se
face descoperiri' după un principiu sau o schemă preconcepută,
pentru viitor se mulţumeşte a pune înainte utilitatea practică, ca p
cipiu conducător al cercetărilor sale.

O serie de autori distinşi au stabilit deja că turbarea est
maladie a centrilor nervoşi, localizată mai ales în bulb şi în mădu
Fiind în acelaşi timp o maladie contagioasă, era indicat a căuta vir

în centrii nervoşi şi a-l introduce direct în acest centru, pentru a reproduce boala.

încă înaintea lui, R o s s i a produs turbarea prin inocularea substanţei nervoase, dar P a s t e u r nu avea cunoştinţă de aceste rezultate ; neapărat însă, nimeni înaintea lui nu se gîndise la inocularea intracraniană a turbării. Numai prin acest procedeu virusul devenea mai maniabil chiar decît cea mai mare parte a microbilor cultivabili.

Pentru a atenua virusul şi pentru a-l transforma în vaccin, trebuiau încercate procedeele stabilite de P a s t e u r, pentru a atenua virusurile cunoscute.

P a s t e u r a încercat în acest scop trecerea virusului prin maimuţă, dar s-a convins că acest procedeu nu e practic ; el încearcă diluarea virusului fără nici un rezultat, pe cînd H o g y e s, mai tîrziu, întrebuinţează aceist procedeu cu succes. Din contră, P a s t e u r afirmă a fi avut succes prin injecţii cu sînge de animale turbate, pe cînd mai tîrziu nici nu mai vorbeşte de aceasta, şi alţii, care au întrebuinţat acest procedeu, nu au reuşit. La această epocă P a s t e u r studiază mult diferitele forme ale turbării şi el crede a fi stabilit că injecţia în sînge produce turbarea paralitică, pe cînd cea în creier produce turbarea furioasă ; că o mică cantitate de virus ar da pe cea din urmă, şi o mai mare cantitate ar da turbarea paralitică etc, fapte, care controlate de alţi autori, nu au putut fi confirmate ca reguli generale.

în fine, se opreşte la uscare, care îi dă o serie regulată de vaccinuri ; credea însă că această serie ar fi mult mai regulată decît este în realitate. încearcă a vaccina prin introducerea virusului în sîngele cîinelui, dar greşeşte din nou, crezînd că este o greşeală a lui G a l t i e r, care a obţinut prin acest procedeu imunizarea oilor. Insistă mult asupra schimbării virusului prin treceri pe diferite animale, afirmă că virusul fix este întărit pentru cîine, ceea ce este inexact, şi ignorează atenuarea virusului fix pentru cîine şi om, precum şi atenuarea virsului produsă de organismul oii. P a s t e u r a constatat bine că virusul este atenuat trecînd prin organismul maimuţei, dar presupune că nu este de fel atenuat trecînd prin organismul omului, afirmînd, în discuţiunea unui insucces de tratament: ,,dacă moartea era datorită efectelor virusului inoculaţiilor preventive, durata incubaţiei turbării în urma celei de a doua inoculări (făcută din creierul copilului) la iepuri, ar fi fost de 7 zile cel mult".

Considerînd toate aceste erori, care ar fi rătăcit de la început pe orişicare alt experimentator, trebuie să admirăm încrederea, tenacitatea şi mai ales metoda superioară a lui P a s t e u r, care, graţie

multiplicităţii experimentelor şi a ideilor sale, reuşea totuşi a evi greşelile, sau a le face inofensive.

Dacă P a s t e u r s-ar fi angajat şi încăpăţînat într-o cale trasa mai dinainte, nu ar fi reuşit niciodată.

Ceea ce ar fi putut să compromită mai mult rezultatul final lucrărilor era încrederea exagerată pe care o punea P a s t e u r datele statistice. Astfel, datele anterioare tratamentului lui P a s t e u au dat totdeauna cifre exagerate de morţi după muşcătură. Acela lucru s-a întîmplat pentru muşcaţii din departamentul Senei.

într-adevăr, nu sînt numai 40—70 de persoane care au fost mu cate într-un an în departamentul Senei, cum afirmă statisticile, ci număr dublu sau triplu, aşa că nu este un mort pentru 6 persoane, unul pentru 20, sau mai multe persoane. De aici reiese că rezultat primelor inoculaţii preventive a fost mult mai puţin favorabil, adi reducerea mortalităţii era mult mai mică decît credea P a s t e u Acelaşi lucru se poate spune şi pentru rezultatul vaccinării cîinelu Este mai mult o (întâmplare fericită că în mîna lui P a s t e u r şi colaboratorilor săi metoda lui a dat rezultate mai favorabile la cîi căci ceilalţi experimentatori, ca F r i s c h, H o g y e s şi eu, am av rezultate cu mult măi puţin favorabile şi chiar rezultatele lui B a d a c h, citate de P a s t e u r, sînt mai puţin favorabile decît ale P a s t e u r. Apoi P a s t e u r vorbeşte şi de rezultate favorab obţinute la iepuri cu tratamentul său, ceea ce alţi experimentatori au putut confirma.

Insuficienţa rezultatelor obţinute în tratamentul omului a f explicată de P a s t e u r într-un mod care a împiedicat mult ti perfecţionarea metodei. P a s t e u r afirmă anume, că trebuie puţin 14 zile după terminarea tratamentului, ca vaccinarea să de eficace.

într-adevăr, în faţa primelor rezultate la cîini şi la om, şi mai a în faţa reacţiunii care s-a manifestat după ce primul entuziasm calmat, a trebuit toată tenacitatea şi puterea de convicţiune a P a s t e u r, pentru a nu se descuraja. La un moment dat, P a s t e se decide a fortifica tratamentul său şi obţine cu acest tratament for ficat rezultate superioare.

Atins de nouă atacuri de apoplexie, el a trebuit să-şi lase lucra neterminată, căci nici tratamentul preventiv nu era infailibil, nici barea declarată nu-şi găsise remediul său. De-abia acum, tratamen preventiv emancipîndu-se de procedeul lui P a s t e u r, a ajuns oarecare perfecţionare. Dacă această perfecţionare a fost aştept

atîta timp, cauză sînt greşelile contra cărora a trebuit să lupte Pasteur, mai ales statistica eronată şi un oarecare mod greşit de a calcula insuccesele, arătînd succesul tratamentului într-o lumină prea favorabilă. Astăzi deci, cu drept cuvînt, nu sîntem mulţumiţi de succesul mai mult sau mai puţin discutabil al acestui tratament.

La om, trebuie încă socotit timpul trecut între muşcătura şi începerea vaccinaţiei, şi acela de la începerea vaccinaţiei pînă la introducerea substanţelor virulente active.

Dacă evaluăm acest timp la 20—25 de zile în mijlociu, vom putea scăpa prin vaccinarea pasteuriană numai cazurile în care turbarea se declară mai tîrziu de 25 de zile după muşcătură. Dar statistica ne arată că în cele mai multe cazuri, mai ales la copii şi după plăgi profunde ale capului, turbarea se declară de multe ori mai devreme, şi în acest caz, vaccinarea lui Pasteur va rămîne neputincioasă prin forţa lucrurilor. Rabiologii au fost prin urmare totdeauna preocupaţi a găsi mijloace contra unor astfel de cazuri. S-au întărit la maximum inoculaţiunile pentru a obţine mai repede măduvele virulente, dar succesul a rămas problematic. Pentru a lupta contra acestui inconvenient, care există mai ales pentru persoanele muşcate de lup turbat şi care sucombă cu toate vaccinaţiunile cele mai puternice şi cele mai masive, trebuiau căutate alte căi şi alte mijloace decît cele întrebuinţate de Pasteur.

Nu pot termina fără a insista asupra acelora din descoperirile lui Pasteur în ceea ce priveşte turbarea, care au trebuit să fie lăsate de o parte pentru moment, dar care, desigur, ar fi fost reluate, dacă Pasteur nu s-ar fi îmbolnăvit.

Mai întîi, este frumoasă constatarea că turbarea experimentală se poate vindeca la cîine şi la iepure; dinele poate prezenta simptomele turbării şi apoi să se vindece pentru cîteva zile şi săptămîni, după care timp turbarea poate să-şi reia cursul şi să omoare animalul. Aceste fenomene au fost constatate în mod mai regulat la găină.

îmi pare că aceste constatări, care sînt în perfect acord cu febra premonitorie descrisă de mine, vor servi de bază pentru alte rezultate practice, care ajung poate la vindecarea turbării declarate.

Deşi experimentele pentru a proba că sîngele trebuie să fie propagatorul virusului nu au dezlegat definitiv chestiunea inoculaţiunii şi propagaţiunii încete a virusului, totuşi aceste experienţe au probat că în inoculaţia de acest fel, virusul nu lucrează prin ţesutul infectat, dar că circulînd în sînge, se opreşte undeva pentru a purcede de aici la o propagare lentă către centrii nervoşi.

Este interesant a constata că prin inocularea cu sînge turbarea s produce mai regulat şi mai repede, şi că în acest caz virulenţa centrilor se produce în mod diferit decît după injecţiunea intracraniană măduva fiind în acest caz cea dintîi atinsă.

2. PROBLEME PRIVITOARE LA ETIOLOGIA TURBĂRII

In cele ce urmează se rezumă pe scurt opera lui Pasteur î ceea ce priveşte turbarea. Pe lîngă descoperirea virulenţei substanţe nervoase a animalelor turbate şi deci a posibilităţii de a transmit turbarea cu siguranţă, constatarea posibilităţii de a imuniza prin intro ducerea substanţelor rabice atenuate, sînt neapărat descoperiri de ce mai mare valoare. Cu toate acestea, chiar principiul vaccinaţiuni antirabice a fost pus la îndoială. într-adevăr, în timpul din urmă u mare număr de autori distinşi s-au ocupat cu turbarea, găsind de mult ori rezultate contrazicătoare şi care nu concordă cu cele stabilite d Pasteur. Astfel chestiunea etiologiei turbării este azi mult con troversată. Am văzut că Pasteur a crezut un moment că a desco perit microbul turbării; de asemenea mai mulţi autori descriu tot fel de coci sau bacili, afirmînd că ar fi paraziţii boalei. Anume, Bru schellini descrie un bacii, afirmînd că ar produce paralizii l iepuri întocmai ca virusul turbării, însă nu s-a putut produce turbare furioasă şi nu s-a putut, cu acest bacii, vaccina în contra turbării. înc mai înainte, am reuşit să produc turbare cu cultura diferiţilor microb Presupunînd deci că nu este admisibil ca să existe mai mulţi microb ai turbării, trebuie presupus că pe lîngă aceşti microbi, există niş organisme invizibile, putîndu-se cultiva în anume condiţiuni în sim bioză cu anume microbi, şi că aceşti microbi invizibili ar produc turbarea. într-adevăr, Remlinger a arătat că virusul rabic se poa filtra prin filtre ; şi eu am constatat că virusul trece prin acele filt prin care mai trec şi bacili vizibili, foarte mici însă, astfel încît s poate stabili că microbul turbării trebuie să aibă o mărime de 0,1—0,2 Cu toate acestea, am găsit în interiorul celulelor nervoase, în turbar nişte formaţiuni rotunde hialine, descrise mai tîrziu de Negri considerate ca parazitul turbării, cu toate că sînt mult mai mari dec mărimea presupusă a virusului filtrabil al turbării. Negri şi Voi pino presupun că există corpusculi ai lui Negri mult mai mici, în numai cercetările mele au arătat că aceşti corpusculi ai lui Negri se comportă ca paraziţi, nu se găsesc acolo unde sînt leziunile turbă

şi de unde provin simptomele boalei, ci se găsesc în celule relativ bine conservate şi în regiuni care nu au raport cu turbarea. Am găsit însă nişte corpusculi foarte fini în interiorul chiar al celulelor distruse din regiunile unde se produc simptomele turbării. Aceşti corpusculi corespund cu mărimea virusului filtrabil şi pot ii grupaţi într-o clasă care ocupă locul între bacterii şi protozoare, şi au fost numite *Clamydozoa.*

Corpusculii lui Negri, după mine, ar putea fi atare paraziţi încapsulaţi în regiunile în care celulele sînt mai rezistente.

încercarea lui Mărie de a explica corpusculii lui Negri prin acţiunea unor toxine rabice nu este încă bazată pe nici o experienţă şi nici pe analogie, căci nu ştim sigur dacă celulele nervoase conţin toxine ; ştim însă că acestea conţin virusul sau parazitul, şi nu este deci probabil ca toxinele singure să producă atare formaţiuni în interiorul celulelor. Neapărat că acest parazit lucrează prin substanţe chimice, dar nu este mai puţin adevărat că în turbare, această acţiune chimică este strîns legată de prezenţa microbului.

Anul trecut, un domn preparator al Institutului de bacteriologie a publicat nişte cercetări, din care reiese că s-ar găsi foarte des în centrii nervoşi ai animalelor turbate un bacii, care inoculat la animale, ar produce o boală analogă cu turbarea. Acest bacii, după cercetările noastre, aparţine la grupul bacilului *subtilis,* şi graţie sporilor săi, rezistă la temperatura de 100°. Autorul zice că bacilul se găseşte la animale numai înainte de a se declara simptomele turbării, şi numai la om s-ar găsi în timpul turbării, şi anume, în lichidul cefalorahidian. Aceste afirmări trebuie neapărat controlate din nou, căci nu înţelegem pentru ce numai la om se poate găsi microbul în turbarea declarată, şi pentru ce s-ar găsi în lichidul cefalorahidian, care după cei mai mulţi autori nu este virulent. într-adevăr, noi nu am găsit acest bacii în nici un caz de turbare, nici chiar înaintea manifestării boalei.

Autorul mai constată că acest bacii produce boala la iepuri, cobai şi cîini prin inoculaţii subcutane, intramusculare sau intracerebrale, şi că după inoculaţiunea subcutană, animalele ar muri după 15 zile pînă la 3 luni ; pe cale intraoculară în 12—20 de zile şi pe cale intracerebrală în 7—15 zile. Am repetat aceste experienţe cu bacilul care ni s-a pus la dispoziţie de autor, însă fără succes. Inoculînd doze foarte diferite, la peste 100 de animale: iepuri, cobai, cîini, şoareci, nici într-un singur caz nu s-a produs boala caracteristică cu paralizie, 7—15 zile după inoculare. In rare cazuri s-au produs paralizii, dar de obicei foarte tîrziu, întocmai cum se produc de multe ori şi în urma intoxicaţiunilor sau a trepanaţiunii cu substanţe puţin toxice sau infecţioase

de diferite naturi, aşa cum se produce de exemplu, după o injecţie produse ale substanţei nervoase normale. In aceste puţine cazuri în care iepurii au murit cu simptome de paralizie, am examinat ce trii nervoşi şi nu am găsit acolo nici nodulii rabici, nici corpuscu lui Negri. Creierul fiind injectat la alte animale, nu a dat moarte paralizie.

Acest autor mai afirmă din contra că animalele lui moarte pr paralizie ar produce boala în serii constante, oricare ar fi calea inoculare. Pretinde mai departe că centrii nervoşi ai acestor anima nu mai produc boala la iepurii care au fost imunizaţi contra turbăr pe cînd iepurii care nu au fost imunizaţi, au murit.

Microbul ar fi aglutinat prin serul antirabic, ar da seroreacţiun pozitivă şi ar produce devierea complimentului, *astfel încît după c cetările autorului, nu ar trebui să existe nici cea mai mică îndoi că acel bacii, ar fi bacilul turbării.*

Noi nu am putut să confirmăm toate aceste afirmaţiuni şi mai seamă, am constatat că toţi 7 cîini inoculaţi prin trepanaţie cu d concentrate sau mai diluate din acest bacii, sînt sănătoşi şi azi, d 8 luni, pe cînd toţi cîinii inoculaţi prin trepanaţie cu turbare, mor turbare. De asemenea şi 33 de şoareci inoculaţi cu bacilul sau creie animalelor moarte, au rămas în viaţă. în fine, am constatat că baci acela nu a produs turbare în urma inoculării la 22 de cobai şi 40 iepuri de casă, cu toate că unii din ei mor în urma injecţiunii bacilul însă fără simptome de turbare şi fără ca substanţa lor nervoasă să virulentă, iar bacilul însuşi, injectat în creier în mare cantitate, pos oarecare toxicitate. Am trepanat din creierul animalelor moarte cobai sau iepuri, care însă au rămas sănătoşi după un timp de mai m de o lună. Cum însă cobaiul este foarte sensibil la turbare şi trece prin cobai face ca virusul să se întărească repede, ar fi trebuit neapă ca virusul trecînd prin cobai, noul animal inoculat să moară repede, dacă ar fi fost turbare.

Cum eu nu pot admite că toate cercetările noastre cu acest ba la atîtea animale să fi fost greşite, pe cînd toate trepanaţiunile rab care se fac la noi zilnic, dau întotdeauna rezultate exacte, neapă trebuie să recunoaştem că stăm înaintea unei probleme greu explicat.

Pe de o parte, autorul găseşte bacilul în foarte multe cazuri, cînd noi căutînd a proceda întocmai şi examinînd un mare număr cazuri de turbare în acelaşi mod, nu am găsit niciodată acest ba nici la om, nici la animale, precum nu l-a găsit nici un alt autor.

de altă parte, acest bacii aparţine la un grup foarte frecvent, se găseşte foarte uşor în aer, pe toate obiectele. Se impune deci părerea că acest bacii nu produce turbare, dar că este căzut din greşeală pe mediile de cultură ale autorului. Pe de altă parte, este greu a admite că un microb aşa mare şi aşa uşor de cultivat, care nu trece prin filtru precum trece virusul rabic, a putut scăpa tuturor autorilor competenţi, care s-au ocupat pînă acuma cu .turbarea. Tot astfel de contraziceri există între afirmaţia autorului, că microbul ar produce întotdeauna simptomele turbării şi că din animalele moarte se poate din nou transmite boala, şi între cercetările noastre pe mai mult de 100 de animale de diferite feluri, la care, inoculând microbul în modul indicat de autor, după diferite metode din cele mai eficace, nu am putut produce turbarea, în nici un caz.

In foarte puţinele cazuri de paralizie ce am observat după injecţiunea microbului, nu s-a probat că acestea ar fi de natură rabică ; din contra, inoculînd mai departe alte animale din creierul celor moarte, niciodată nu am putut produce moartea prin turbare.

Cum am putea atunci să explicăm această contrazicere ? Neapărat,, dacă am presupune că autorul a afirmat lucruri inexacte, că nu este exact că bacilul se găseşte de foarte multe ori în turbare ; dacă am presupune că nu este exact că toate animalele inoculate cu bacii au murit fără excepţie cu paralizii şi că centrii nervoşi ai acestor animale au fost din nou virulenţi; dacă în fine, am presupune că o dată, unul din cîinii de experienţe ai autorului a fost în incubaţiune de turbare, cînd a fost cumpărat, şi că turbarea declarîndu-se, a fost luată ca boală produsă de bacii; sau că din greşeală, s-a confundat un cîine inoculat cu turbare cu altul inoculat cu bacii, şi că dintr-un atare animal, s-a continuat seria de animale care au fost inoculate cu turbare, atunci neapărat s-ar explica uşor această problemă.

Autorul afirmă că bacilul său dă cu serul antirabic reacţiunea de fixaţiune, dar acest fapt nu are valoare, ştiindu-se că serul antirabic cu emulsiunea rabică virulentă nu dă întotdeauna această reacţiune şi o dă şi cu substanţe nerabice.

In tot cazul, faţă de cercetările noastre de control, nu putem admite că o boală avînd toate caracterele turbării s-ar putea produce prin inoculaţiunea unui bacii mare din grupul *subtilis* şi, din contra, toate experienţele noastre pledează pentru a admite că parazitul turbării este foarte mic şi probabil de natură animală, cum ar fi corpusculii descrişi de mine.

3. ÎN CE ORGANE SE GĂSEŞTE VIRUSUL RABIC

Altă problemă este : *care sînt organele* unde se găseşte virus turbării ? într-adevăr, s-a constatat că în afară de sistemul nervos c tral, virusul se găseşte în nervi mai mari — dar cum am arătat, întotdeauna — apoi în glandele salivare, în pancreas, în bulbul ocul de multe ori în capsula suprarenală.

In ceea ce priveşte virulenţa salivei, cercetările mai noi au ară că saliva nu este întotdeauna virulentă. Poate însă să fie virule mai multe zile înaintea manifestării boalei; saliva omului, în cele dese cazuri, nu a fost virulentă. în cele din urmă, Fermi afirmă saliva cîinelui nu poate infecta şoarecii şi şobolanii, pe cînd muş tura de şobolan poate să producă turbarea la alte animale. Ace cercetări sînt importante pentru a se putea judeca dacă un cî sănătos poate să dea turbare, precum şi dacă muşcătura unui şobo sau şoarece este periculoasă. într-adevăr, trebuie să recunoaştem aceste moduri de infecţiune sînt posibile ; dacă rezultatele cerce rilor erau de multe ori contrazicătoare, aceasta — după cercetăr mele — depinde de metodele întrebuinţate. într-adevăr, cei mai mu autori vorbesc numai atunci de turbare experimentală, dacă anima injectat a murit de turbare, o lună, cel mult două, de la injectare, lucrîndu-se mai mult cu iepuri. Am arătat însă, că un virus ater poate să producă oarecare semne de turbare, fără ca animalul moară de turbare. în acest caz, animalul arată din 6 în 6 zile o fe caracteristică, împreună cu o scădere de greutate şi cu o stare iritaţiune.

Am numit acest fenomen febră premonitorie sau turbare cron atenuată. Prin această febră, am putut constata că nu numai sal este aproape întotdeauna virulentă — avînd însă de multe ori o vi lenţă atenuată — dar că şi alte organe, reputate ca nevirulente, şi special sîngele este de multe ori virulent, ceea ce de altfel a constatat în urmă şi de Marie.

De asemenea, am constatat că şi splina, după inoculaţia vi sului în sînge, posedă un grad oarecare de virulenţă. Altă metodă sensibilă decît cele obişnuite şi pe care am recomandat-o de m este inoculaţiunea cobaiului. în fine, s-a afirmat de Loete şi Co radi că animalele ar trebui observate mai mult timp decît se ob nuieşte, pentru că, după inocularea unui virus slab, acesta poate dea turbarea după multe luni sau chiar după un an.

Această din urmă metodă nu este însă practică, deoarece animalele de laborator, mai ales iepurii, nu trăiesc mult timp în laborator, încît mor de difterie sau alte boli, ca paralizii, caşexii sau în mod subit, în care caz nu este totdeauna uşor de a ne convinge dacă au murit de turbare, căci inoculînd de la aceste animale, altele, acestea iar pot trăi mult sau pot să moară în mod accidental.

4. MODUL DE INFECŢIUNE

I

Este neîndoios faptul că infecţiunea substanţei nervoase din creier produce sigur turbarea. Mai cu seamă virusul fix produce boala foarte repede, în acest mod de infecţiune. Insă, acelaşi virus este puţin eficace dacă se injectează sub piele. Indiferent cît de mare este cantitatea introdusă sub piele, cu atît este virusul mai inofensiv. Cu totul altfel se comportă virusul de stradă, care introdus sub piele produce turbarea mult mai regulat, şi cu atît mai sigur, cu cît canitatea virusului injectat este mai mare.

Acest paradox în aparenţă se explică prin faptul că virusul fix conţine mai multă substanţă vaccinantă, încît inoeulîndu-se o cantitate mai mare, şi deci mai multă substanţă vaccinantă, aceasta ar împiedica manifestarea turbării.

Altă întrebare este dacă prin ingestiune se poate infecta sau imuniza cineva de turbare. Acest lucru a fost negat de Nocard, eu însă am arătat că în anumite împrejurări se poate produce boala. Nocard neagă că s-ar putea vaccina contra turbării prin ingestiunea substanţelor rabice ; am arătat însă în urmă că toţi cîinii care au ingerat mai mult timp cantităţi mari de substanţe rabice, devin imuni. Acelaşi lucru l-a dovedit şi Fermi pentru şobolani.

5. TOXINA RABICĂ

Turbarea are oarecare asemănare cu tetanosul, care lucrează de asemenea asupra centrilor nervoşi. O deosebire esenţială între aceste boale este că creierul tetanic nu produce tetanosul, pe cînd creierul rabic produce turbare. Există deci în creierul rabic, virusul rabic. Cu toate acestea, mi-am pus întrebarea dacă în acest virus nu există o substanţă otrăvitoare şi am dovedit aceasta pe cale experimentală, arătînd că substanţa nervoasă în care s-a distrus virusul rabic prin

căldură sau antiseptice, sau s-a eliminat prin filtrare, păstrează cal
tăţi toxice, care se manifestă prin aceea că, animalele injectate
aceste substanţe mor de multe ori prin paralizii sau în urma un
caşexii generale, fără ca creierul lor să fie virulent. Am arătat de
că substanţa nervoasă în care s-a distrus virusul nu devine inofe
sivă, ci, din contra, pare a fi mai toxică decît substanţa nervoa
virulentă. Astfel, am arătat într-una din şedinţele academiei că fen
menele paralitice se produc mai uşor cu substanţe a căror virulen
este abolită, decît cu substanţe virulente atenuate. Aceasta se poa
explica, prespunînd că există o otravă în interiorul parazitului t
bării, care devine liberă prin distrugerea parazitului. Am arătat
aceste substanţe nevirulente sînt eficace pentru imunizarea în con
turbării.

Este însă exagerat dacă Fermi afirmă că toxinele ar fi tot a
de eficace, sau chiar mai eficace în tratamentul antirabic decît su
stanţele virulente, căci cercetările mele au arătat contrariul, şi anu
că numai substanţe care sînt la limita virulenţei pot fi întrebuinţ
ca vaccinuri destul de eficace ; aşa spre exemplu, substanţa nervoa
rabică încălzită la 50—60—65°C, la care microbul este ucis, rep
zintă un vaccin bun, pe cînd o substanţă încălzită la 80° are puţ
calităţi vaccinante. Cercetările lui Ferml, făcute cu un vi
amestecat cu acid fenic, care de asemenea omoară virusul, au conc
pe acest autor la întrebuinţarea acestei metode pentru tratamen
antirabic la om. Cercetările noastre făcute împreună cu dl. Bob
arată că acest amestec este foarte inegal ca acţiune şi nu este d
recomandabil a se servi de el pentru tratamentul antirabic.

O chestiune de mare importanţă este dacă substanţa nervo
normală conţine substanţe toxice şi dacă toxicitatea creierului
turbare nu este datorită substanţelor toxice din creierul norm
într-adevăr, Mărie a arătat că prin filtrare se pot cîştiga
creierul normal substanţe toxice. însă, chiar Mărie s-a convins
acestea sînt departe de a avea acţiunea toxică a creierului rabic.

Şi mai importantă este chestiunea dacă se poate vaccina în co
turbării cu ajutorul substanţei nervoase normale. Am arătat într-ade
de mult, că există această posibilitate, însă numai cu condiţiunea
creierul să fie introdus în mare cantitate în animale, în acelaşi t
sau puţin timp după ce s-a introdus virusul rabic atenuat. în acest
am putut scăpa mai mulţi cîini de turbare.

Aceste cercetări au fost reluate de mai mulţi autori, însă
rezultat puţin doveditor. Aujeszky a produs o întîrziere a m

testării turbării prin injecţiuni de substanţă nervoasă normală. Fermi arată în timpul din urmă că la şobolani şi şoareci, la care injecţia sub piele a virusului produce turbare cu siguranţă, dacă li se injectează substanţa nervoasă normală în repetate rînduri, animalele nu mai mor. Ceea ce este mai curios, acest autor afirmă că nici substanţa griză singură, nici cea albă, nu au nici un efect, ci numai amîndouă amestecate. Fermi încheie deci că Pasteur s-a înşelat cînd a presupus că pentru tratamentul antirabic trebuie injectate substanţe rabice, şi că ar fi destul să se injecteze substanţe nervoase de la animale sănătoase.

Dacă Fermi ar avea dreptate, neapărat toată lucrarea lui Pasteur în ceea ce priveşte turbarea ar fi greşită, însă aşa se vede că Fermi exagerează. Cercetările mele au arătat că acţiunea substanţei nervoase normale este mult mai slabă decît acţiunea substanţei nervoase rabice. Acum în urmă, Krause de la Viena a repetat cercetările lui Fermi şi nu a putut imuniza şobolani cu substanţă nervoasă normală. Insă, nici aceste cercetări nu sînt doveditoare, căci toţi aceşti autori nu spun dacă au întrebuinţat substanţa albă sau griză şi dacă au aşteptat 20 de zile după injecţiunea animalelor cu substanţă nervoasă, înainte de a le injecta cu turbare. Aceasta este însă o greşeală, căci substanţa nervoasă normală nu lucrează ca un adevărat vaccin, ci, cel puţin după concepţiunea mea, numai atîta timp cît circulă în organism, aşa încît după 20 de zile substanţa nervoasă nu se mai găseşte în organism în stare eficace, şi deci, animalele capătă turbare. Neapărat aceste cercetări vor trebui reluate.

6. SERUL ANTIRABIC

Să-mi fie permis a reveni încă o dată asupra serului antirabic. Acest ser, cum se ştie, este primul ser întrebuinţat în contra unei boli infecţioase naturale şi a fost descoperit de mine în anul 1889. Am arătat că serul din sîngele unui animal imunizat poate transmite imunitatea la alte animale. într-adevăr, prin injecţiuni de ser de cîine imunizat, am putut în mai multe rînduri imuniza cîinii, care mai în urmă nu au putut fi infectaţi cu turbare.

M-am convins ansă, că acest ser are o acţiune puţin sigură. Mai mulţi autori care au încercat să vaccineze cu acest ser nu au reuşit, ceea ce de altfel mi s-a întîmplat şi mie. Este însă clar că în această chestiune cîteva rezultate pozitive probează mai mult decît nenumă-

rate încercări negative. Nu este îndoială că serul antirabic este efica contra turbării. Am arătat în tot cazul că încercînd un tratame comparativ, întrebuinţînd în 1891 metoda lui Pasteur pe de o parte metoda combinată cu ser, pe de altă parte, oamenii trataţi cu meto combinată au fost salvaţi, pe cînd dintre cei trataţi numai du metoda lui Pasteur, mai mulţi au murit de turbare.

Am arătat mai departe că, combinaţiunea acestui tratament trebuie făcută astfel ca să se neutralizeze cu totul substanţele n voase, căci cu un atare virus contrabalansat nu se poate vaccin Trebuie ca virusul să fie în cantitate mai mare, pentru ca vaccin ţiunile să se producă. Acest principiu descoperit de mine a fost într buinţat de Remlinger şi Mărie de mai mulţi ani la Institu Pasteur pentru tratamentul oamenilor muşcaţi. Remlinger într buinţează această metodă şi pentru vaccinarea cîinilor.

Este deci sigur că serul antirabic are o acţiune vaccinantă şi este foarte util pentru tratamentul antirabic, contribuind mult la asig rarea succesului acestui tratament.

Este o onoare pentru ţara noastră că descoperirile făcute la ins tutul nostru asupra turbării au fost întrebuinţate la toate institut antirabice şi că pe ele se bazează chiar tratamentul modern, într buinţat la Institutul Pasteur de ia Paris.

DESPRE ACȚIUNEA SUBSTANȚEI NERVOASE NORMALE IN TURBARE

în 1892, unul din noi (Babeş) comunicase Academiei de medicină prin intermediul lui Const. Paul, rezultatele cercetărilor sale cu privire la vaccinarea (împotriva turbării clinilor prin substanță nervoasă normală.

Trei cîini fuseseră tratați timp de 2 zile cu emulsie de măduvă normală de oaie, trecută prin hîrtie de filtru. Aceste animale, precum şi cîinii martori, au fost apoi infectați pe cale intracraniană cu virusul nostru fix de 2 zile. Cîinii tratați în prealabil cu substanță nervoasă normală, au mai primit, după operație, încă timp de 10 zile consecutive, aceeaşi cantitate de substanță nervoasă normală. Cîinii martori şi unul dintre cîinii tratați, au sucombat de turbare, pe cînd ceilalți doi au supraviețuit.

Aceste experiențe au fost apoi repetate şi au făcut obiectul unei alte comunicări, prezentată în fața Academiei de ştiințe, în martie 1898 *).

Calabrese şi Mărie, repetînd aceste experiențe, nu au avut rezultate pozitive, pe cînd în experiențele lui Aujeszky se observă o acțiune imunizantă incontestabilă a substanței nervoase normale. însă experiențele lui Calabrese, Aujeszky şi Mărie au fost făcute în condițiuni diferite de ale noastre. Noi, într-adevăr, am întrebuințat virus atenuat, căci valoarea imunizantă a substanței cerebrale normale este inferioară aceleia a tratamentului lui Pasteur. Rezultatele acestor autori nu pot fi deci comparate cu ale noastre.

[1]) **Babeş, *Tratamentul turbării prin substanța nervoasă normală,* Acad. des Sciences, 1898, 28 martie (N.A.).**

în ultimul timp, Fermi afirmă că el poate imuniza mai uşor şoarecii împotriva turbării prin substanța nervoasă normală, decît prin tratamentul lui Pasteur.

însă rezultatele lui Fermi au fost contrazise de Kraus, Fujami şi Krajeşkin. Noi am întreprins atunci noi cercetări în această chestiune, urmînd tehnica utilizată de Fermi.

Am experimentat pe 140 de şoareci, 24 de cobai, 24 de iepuri şi 6 cîini. Reproducem cîteva din rezultatele noastre :

a) Şase şoareci au fost infectați pe cale subcutanată cu 0,2 cc dintr-o emulsie de 1/5 dintr-un bulb de cîine mort de turbarea de stradă. Patru cobai au primit simultan sub piele 0,25 cc din aceeaşi emulsie.

Toți şoarecii au sucombat între a 22-a zi şi a 30-a zi, prezentînd paralizia trenului posterior şi o conjunctivită purulentă. Dintre cobai numai doi au sucombat: unul a 22-a zi, celălalt a 23-a zi, cu fenomene de apatie şi pareză.

b) Doisprezece şoareci infectați în acelaşi fel cu virus fix din Bucureşti, sucombă toți a 8-a şi a 9-a zi după infecție, prezentînd paralizia şi conjunctivita caracteristice.

c) Şase şoareci şi patru cobai infectați în acelaşi mod au fost tratați 24 de ore mai tîrziu prin metoda noastră de tratament antirabic, adică primind timp de 17 zile cîte 0,25 cc de măduvă uscată timp de 5~6 zile. Toți şoarecii, cu excepția unuia singur, au rezistat. Dintre cobai, doi au murit de turbare, a 38-a şi 39-a zi după infecție.

d) Zece şoareci şi patru cobai au fost infectați în acelaşi mod şi tratați apoi, începînd după 24 de ore după infecție, cu injecții subcutanate de bulb proaspăt de oaie.

Fiecare animal a primit timp de 17 zile, de la 0,2—0,25 cc dintr-o emulsie de măduvă normală, diluată 1/10 în soluție fiziologică. In timpul tratamentului a sucombat un şoarece şi un cobai, cu simptome de slăbiciune progresivă.

Patru şoareci şi doi cobai au mai sucombat între a 3-a zi şi a 15-a zi după tratament, cu simptome de turbare care au durat 2—3 zile.

Unul din noi (Babeş) în colaborare cu Tălăşescu constatase că se puteau vaccina cîinii contra turbării, dîndu-le să ingereze o mare cantitate de substanță nervoasă rabică[1]).

[1]) **Babeş şi Tălăşescu, *Studii asupra turbării,* Ann. de l'Inst. Pasteur, VII (RA.).**

Repetînd experienţele noastre; însă întrebuinţînd substanţă nervoasă normală, Fermi a găsit că prin această metodă, se puteau imuniza şi şoarecii împotriva unei infectări ulterioare cu virus fix.

Iată rezultatele experienţelor noastre de control, eonformîndu-ne indicaţiilor lui Fermi: opt şoareci au primit zilnic un gram de creier de oaie în hrana lor, şi aceasta timp de 25 de zile. A doua zi, toţi au fost inoculaţi cu 0,2 g virus de stradă la 1/5, în injecţii subcutanate.

a) Cinci şoareci au sucombat între a 17-a şi a 20-a zi după injecţie, cu simptomele turbării, pe cînd 3 au supravieţuit.

b) Trei şoareci injectaţi în acelaşi timp şi care serveau de martori au sucombat de asemenea.

Repetînd această experienţă pe zece alţi şoareci hrăniţi cu substanţă nervoasă normală, numai patru au rezistat injecţiei cu virus de stradă. Am încercat să imunizăm şoarecii prin injecţia de virus fix. Şapte şoareci au primit în fiecare zi virus fix proaspăt, amestecat în orz. Fiecăruia din aceste animale i s-a dat 0,5 g de substanţă nervoasă pe zi. Toţi şoarecii au murit între a 9-a şi a 15-a zi, cu simptomele caracteristice ale turbării. Emulsia din creierul lor a produs turbarea în 8 zile la iepurele injectat subdural. Experienţa repetată pe 16 alţi şoareci a dat acelaşi rezultat.

Din această experienţă rezultă :

1. Că virusul nostru fix se apropie ca virulenţă pentru şoareci, de virusul din Sassari. El omoară cu siguranţă şoarecii, chiar fiind administrat prin injecţii.

2. Că posibilitatea imunizării contra turbării prin substanţa nervoasă normală, demonstrată de unul din noi (Babeş) pentru cîine, există şi pentru şoareci.

3. Că putem face refractari contra injecţiei subcutanate cu virus de stradă, aproape jumătate din şoarecii trataţi prin injecţia sau ingestia de substanţă nervoasă normală.

4. Rezultatele noastre sînt deci cu mult inferioare celor obţinute de Fermi.

5. Deoarece tratamentul şoarecilor prin metoda antirabică (metoda pasteuriană modificată) dă pentru şoareci rezultate bune, putem confirma afirmaţia făcută de unul din noi în 1898, că imunitatea antirabică se poate produce prin substanţa nervoasă normală, însă ea dă rezultate mai puţin bune decît metoda pasteuriană modificată.

A DOUA CONFERINŢĂ INTERNAŢIONALĂ PENTRU STUDIUL ŞI COMBATEREA LEPREI

Ţinută la Bergen (Norvegia) în 16—19 august 1909 şi participarea Romîniei la această conferinţă

A doua conferinţă internaţională pentru studiul leprei s-a întruni în urma invitaţiei personale din partea guvernului norvegian şi a savanţilor care s^au ocupat în special cu studiul leprei.

Deodată cu invitaţia, am primit şi însărcinarea de a refera la aces congres despre ,,Lepra în Romînia" şi despre „Reacţiunile specific ale leprei".

Am întreprins deci în vederea conferinţei un studiu amănunţi asupra acestei boale, avînd în vedere mai cu seamă schimbările ş progresele realizate în ceea ce priveşte lepra, de la prima conferinţ care a avut loc la Berlin în anul 1897.

Am avut onoarea a întreţine academia cu altă ocaziune despr istoricul leprei în Romînia ; acum mă mărginesc a reaminti că, deşi s Ştie de mult că lepra există în Romînia, este însă meritul mult regre tatului nostru coleg dr. N. Kalinderu, de a fi dat cel dintîi o sta tistică exactă a boalei şi de a fi întreprins în colaborare cu min cercetări ştiinţifice asupra leprei în Romînia.

Conferinţa de la Bergen avînd loc la 16 august 1909, am pleca la sfîrşitul lui iulie, pentru a putea vizita încă în sezonul cald centru Şi coasta apuseană a Norvegiei, unde există încă lepra. Frumuseţea ş starea înaltă de cultură a acestei regiuni pînă deunăzi erau puţi cunoscute, fiind greu accesibile. Numai anul trecut s-a deschis cale ferată de la Bergen, care traversează Norvegia, trece prin cele ma variate şi cele mai măreţe privelişti, printre nenumărate tunele, fior

duri, cascade, lacuri, gheţare, alternînd cu o vegetaţiune abundentă de o verdeaţă de smarald şi cu casele cultivatorilor semănînd cu vile moderne ; am vizitat fiordurile cu oraşele vechi, curţile şi proprietăţile frumoase ale cultivatorilor; am admirat neîncetat înalta cultură şi igiena perfectă, chiar a poporului, şi mi-am putut da seama că acestea sînt cauzele principale care au făcut ca lepra să dispară aproape din Norvegia, care a devenit ţara cea mai igienică şi cu cea mai mică mortalitate din lume. Am găsit desfiinţate cele mai multe leprozerii, din Molde, din Trontheim, din Bergen şi destinate combaterii unei alte boli teribile, adică tuberculozei, care înlocuieşte astăzi flagelul leprei din timpurile vechi.

Deci, pe cînd la noi, lepra rămîne staţionară sau se înmulţeşte chiar, în alte ţări civilizate se observă, din contra, descreşterea continuă a cazurilor. Mai cu seamă în Norvegia, graţie unui sistem de izolare riguroasă, creîndu-se un serviciu special pentru combaterea leprei, nurriărul leproşilor a scăzut în mod rapid. Pe cînd în anul 1856, erau pe coasta apuseană a ţării mai mult de 2 800 de leproşi şi în multe ţinuturi — spre exemplu în aceia de la Bergen — printre 50 de oameni unul era lepros, în anul 1907 numărul leproşilor nu era mai mare decît în Romînia, adică de 438 de cazuri.

Cum lepra dispare prin curăţenie, prin igiena generală, prin izolare, pentru care descoperirea cazurilor este prima condiţiune, trebuie să atribuim acestor factori aproape dispariţiunea acestui flagel din Norvegia. Mai cu seamă în timpul din urmă, cea mai mare parte a leproşilor stau izolaţi în azile, astfel încît în anul 1907, 204 de leproşi erau izolaţi acasă şi 234 de leproşi în azile. Şi de aici rezultă deci, justificarea cererii pe care am formulat-o la această conferinţă şi la care au aderat mai cu seamă membrii francezi şi germani, că pentru a combate lepra cu succes, majoritatea leproşilor trebuie internaţi în azile potrivite.

Raportul meu *asupra numărului leproşilor şi repartiţiunea leprei în Romînia,* înaintat conferinţei, se rezumă la cele următoare :

D-nii N. Kalinderu şi Petrini Paul au prezentat la prima conferinţă a leprei în 1897 o listă nominală de 169 leproşi şi au constatat 208 cazuri de lepră. Se constatase că există două mari focare, unul în Carpaţii de Sud, altul în Delta Dunării. In afară de aceste focare, mai sînt un număr de leproşi răzleţiţi în lungul Dunării, precum şi mici focare izolate.

In capitală, [la] Bucureşti, de asemenea s-au constatat vreo 10 leproşi.

Această statistică a fost incompletă, deoarece tocmai în părţil puţin accesibile ale Carpaţilor, aproape de frontiera Ungariei, precur şi în părţile mlăştinoase ale Dobrogei, leproşii scapă observaţiunilo medicale, deşi legea sanitară din 1898 obligă pe medici a declara cazu rile la ei acasă. Medicii au fost obligaţi a veghea asupra familiei lo pentru a putea observa primele semne ale leprei. Altă dificultate î stabilirea numărului exact al leproşilor, rezidă în dificultatea diagnos ticului unor cazuri de lepră nervoasă.

Judeţ	Morţi de la 1897 - 1903	Morţi de la 1903 — 1908	Judeţ	Morţi de la 1897 - 1903	Morţi de la 1903 - 1908
Argeş	16	12	Olt	2	5
Brăila	1	4	Prahova	1	—
Buzău	5	3	Tecuci	2	—
Constanţa	4	2	Teleorman	5	12
Dîmboviţa	1	5	Tulcea	22	34
Dolj	9	12	Vîlcea	5	51
Gorj	6	3	Vlaşca	6	8
Ialomiţa	4	2	Leprozerie	21	*9*
Ilfov	1	8	Romanaţi	—	6
Mehedinţi	16	5	Tutova	—	1
Muscel	6	15			

Leproşii pînă la finele anului 1908 sînt următorii:

	Vii		Morţi	
	în decembrie 1903	în 1908	1897 - 1903	1903 - 1908
Azil	20	39	?	?
Tulcea	36	46	22	34
Brăila	7	1	1	4 Focarele de la
Constanţa	4	6	4	2 Dunărea de Jos şi
Covurlui	3	4		- Deltă
Total	70	*96*	27	*40* Total *136*
Vîlcea	26	48	20	51
Buzău	7	3	5	12
Muscel	28	14	5	15 Focarele
Dolj	17	19	6	12 Carpaţilor
Mehedinţi	25	20	15	15
Dîmboviţa	9	12	1	5
Gorj		8	6	3
Argeş	27	34	16	12
Total	139	*158*	1 »	*125* Total 283

Iată mişcarea leproşilor de ia prima conferinţă a leprei din 1897. în anul conferinţei au fost în viaţă aproape 200 de leproşi ; în urmă au murit următorii :

Se vede deci, că la sfîrşitul anului 1908, lepra este rară în Moldova (6 cazuri), răspîndită în Cîmpia Valahiei (85 de cazuri) şi că există două focare leproase : unul In Delta Dunării şi la Dunărea de Jos (96 de cazuri) şi altul în Carpaţii de Sud (158 de cazuri).

Rezultă din această statistică, că numărul leproşilor -care a crescut de la prima conferinţă pînă la 1903, de la 208 la 277 de cazuri, prezintă o augmentare la finele anului 1908, la 345 de cazuri.

	Vii		Morţi	
	în decembrie 1903	în .1908	1897-1903	1G03 - 1908
Teleorman	4	18	5	12
Ilfov	18	17	1	8
Romanaţi	7	6		6
Ialomiţa	5	7	4	2 Cîmpia
Craiova	9	17	1	6 Valahiei
Vlaşca	4	5	6	8
Olt	7	5		5
R. Sărat	—	1		5
Bucureşti	11	9	—	
Total	65	*85*	17	*52* **Total** *137*
Iaşi	0	1		
Putna	1	1		
Bacău	0	3	—	— Moldova
Tecuci	1		2	
Tutova	1	-1		1
Total	3	*6*	2	*1* **Total** *7*
Total general	277	345	120	218

Socotind morţii epocilor corespunzătoare, diferenţa devine şi mai evidentă. Viii şi morţii de lepră între 1897—1903 au fost de 397, pe cînd viii şi morţii de lepră între 1903—1909 au fost de 563.

Lepra a augmentat în marile focare. Astfel focarul Dunării de Jos a crescut de la 97 la 136, al Carpaţilor de Sud de la 213 la 283.

In oraşe, lepra a diminuat puţin, de la 23 la 18, ceea ce e explicat de faptul că unii leproşi au fost izolaţi.

In vechea leprozerie de la Răchitoasa, instalată într-o regiune neleproasă a Moldovei, leproşii nu erau suficient de izolaţi şi nu se

puteau primi mai mult de 15—20 de leproşi. Această leprozerie s abandonat şi s-a creat în Delta Dunării alta la Tirchileşti, unde lepros formează o colonie cu pămînturi cultivabile, grădină, pescărie, şi un sînt bine izolaţi. însă nici în această leprozerie nu se pot interna m mult de 30 de leproşi.

Cum se congediază adeseori leproşi şi cum numărul de leproşi se pot interna este insuficient, se înţelege uşor de ce în România creş numărul leproşilor.

Dispoziţia legii sanitare, după care se pot izola leproşii la ei aca sub controlul organelor sanitare, nepu^tînd fi strict executată, nu putut împiedica augmentarea cazurilor de lepră în Romînia, c pornesc adeseori de la „cazurile izolate la ei acasă".

Este interesant a constata că în timp ce înmulţirea cazurilor lepră este destul de difuză, încît se întinde asupra focarelor şi ch asupra părţilor neîncercate de boală, ea nu se transmite la părţ limitrofe ale Transilvaniei, care nu posedă decît cîteva cazuri izol de lepră.

Focarele leproase sînt aproape aceleaşi ca şi în 1903.

Localităţile cele mai infectate sînt în judeţul Tulcea în ju marilor lacuri sărate, în oraşele de pescari.

Astfel, la Iurislava sînt 10 cazuri, la Slova-Ruso 7 cazuri. In t generală este o raritate ca o localitate să aibă un singur caz de lepr de obicei într-o localitate sînt mai multe.

In focarele muntoase se găsesc localităţi cu 6 leproşi şi cea mare parte a localităţilor infectate prezintă 2—4 cazuri, de obicei 1—2 familii.

Lepra fiind deci o maladie mai mult familiară, trebuie să întrebăm dacă legea, admiţînd izolarea leproşilor chiar în familia a dat rezultate bune, şi dacă prin această izolare propagarea lepre fost restrînsă în sinul familiei. Statistica ne arată contrarul, ad lepra s-a propagat de la aplicarea legii, între 1897—1903, în 83 cazuri, pornind de la membrii leproşi ai familiei sau prin alţi lepro cu care noul lepros a fost în contact.

Din 245 de cazuri, lepra s-a transmis prin :

Tată lepros	.18	**cazuri.**
Mamă leproasă	.9	„
Frate şi soră leproasă	.19	„
Unchi şi mătuşă	.4	
Persoane avînd aceeaşi locuinţă	6	,,
Vecini	.5	„
Alte persoane leproase din aceeaşi localitate	24	

De la 1903 la 1909, transmisiunea leprei s-a manifestat prin cele 123 de cazuri în felul următor :

în	**6 cazuri**	**de la tată lepros**
	7	„ „ (mamă leproasă
	19	„ „ frate şi soră
	1	„ „ soţie
	3	„ unchi şi mătuşă
	3	prin coabitaţiune
	2	„ vecini
	20	**de la alţi leproşi, locuind în aceeaşi localitate.**

Rezultă deci că cu toată legea care ordonă izolarea, 245 de leproşi izolaţi în familie au servit ca punct de plecare, între anii 1897~1903, pentru 83 de cazuri noi, pe cînd în epoca 1903—1908, 123 de leproşi izolaţi la ei, au dat loc la 61 de cazuri de leproşi noi.

Rezultă că izolarea leproşilor la ei este o măsură iluzorie şi că nu împiedică întru nimic propagarea boalei.

Examinînd condiţiunile leproşilor se constată în 1903, în 97 de cazuri o contagiune probabilă prin alţi leproşi şi în 68 de cazuri, anume prin familia leproasă.

în mai mult de jumătate a cazurilor de lepră, am constatat că leproşii suferă şi de rîie şi de alţi ectoparaziţi, fiind într-o stare mizerabilă de igienă.

Am constatat 130 de leproşi absolut lipsiţi de mijloace de existenţă, 50 de leproşi în condiţii medii şi 32 mai cu stare. Această mică statistică arată că raportul între leproşii săraci şi bogaţi este aproape acelaşi ca în raportul populaţiunii.

Totuşi este de observat, că în Romînia, ţăranii bogaţi sînt aproape în aceleaşi condiţiuni de igienă şi se hrănesc tot aşa de rău, ca şi săracii.

In 13 cazuri, leproişii acuză traumatisme, răceală, oboseli, drept cauze de manifestare a leprei.

Nu am văzut decît 17 cazuri de lepră cu urme de sifilis ; în marea majoritate a leproşilor, sifilisul poate fi exclus.

Puţini leproşi sînt de la început în acelaşi timp şi tuberculoşi *, tuberculoza se asociază cu lepra, către sfîrşitul maladiei.

Cea mai mare parte a leproşilor sucombă cu boale cronice, tuberculoză, amiloid, nefrită.

Lepra a durat:

în	**4**	**cazuri**	1	**an**
„	24	„	1	.-, — 4 **ani**
11	45	„	4	**ani—10** „
„	28	„	10	„ . — 1 5 „
			15	,r — 2 0 „
r,	7	„	20	„ — 6 9 . „

Boala a durat deci în majoritatea cazurilor (mai mult de 80°/o) \ 4—15 ani. Durata maladiei este aceeaşi la indivizii îmbolnăviţi timpul copilăriei, ca şi la cei îmbolnăviţi mai tîrziu.

Frecvenţa boalei nu este mai mare la copii ca la adulţi.

In 6 cazuri bolnavii afirmă că s-au născut leproşi, cum însă nu posedăm vreo probă pentru aceste afirmaţiuni — afară de un unic publicat de noi în 1897 — nu sîntem în măsură a ne pronu asupra acestor afirmaţiuni.

Numărul leproşilor tuberculoşi este la noi aproape acelaşi ca leproşilor nervoşi.

Formele de lepră mixtă pronunţată sînt mai rare, formînd o tre din formele tuberculoase sau nervoase.

Tratamentul leproşilor. Numai o jumătate din leproşii noştri găsesc în tratament medical, pe cînd restul se sustrage de la o tratament.

Leproşii noştri se tratează cu băi sulfuroase, cu pomezi, cu pe brut şi mai ales cu medicaţiune internă şi externă cu ulei de Ch moogra, care de altfel nu este suportat de toţi leproşii.

Aceia care suportă o doză mare din acest medicament prez totdeauna o remarcabilă ameliorare.

Cîteva cazuri, tratate cu nastină după indicaţiunile lui Deyk precum şi altele tratate paralel cu mici doze de tubereulină sau extrase eterice de culturi din bacilul tuberculozei, preparate şi în acelaşi fel ca şi nastina, ne-au dat ameliorări sigure, dar înc

Mai ales combinînd tratamentul prin aceste substanţe cu ulei Chaulmoogra, ameliorările devin mai evidente şi mai sigure.

Se pansează şi se acopăr cu îngrijire rănile leproase.

Avem totuşi cîteva cazuri netratate şi ameliorate, staţionare vindecate, care nu conţin în leziunile lor scleroase sau fibroase, bac leprei (Petrini-Babeş).

Doi leproşi vindecaţi nu au dat reacţiunea specifică cu tube lină, pe cînd mai toţi leproşii activi dau această reacţiune.

Este natural că tratamentul medicamentos al leproşilor nu este în măsură a diminua numărul leproşilor şi chiar pansările sînt departe de a împiedica infecţiozitatea leproşilor, fiind stabilit prin cercetările mele, «că pielea este adeseori acoperită de bacili şi că leproşii răspîndesc bacili prin expiraţiune, cînd vorbesc, cînd tuşesc, şi prin dejecţiunile lor ; singurul mijloc de a combate lepra rămîne izolarea, nu în familie, ci în leprozerii sau colonii, care trebuie să ofere leproşilor condiţiuni de viaţă agreabile, căci altfel este imposibil a-i reţine acolo.

Cum noi avem în România aproape 400 de leproşi (cam 1 : 15 000 de locuitori), trebuie izolaţi în leprozerii 200—300 de leproşi. Singura noastră leprozerie care nu poate conţine decît vreo 30 de leproşi, este deci absolut insuficientă pentru acest scop ; ar trebui mărit acest azil şi să se creeze altul, în al doilea focar lepros, în sudul Carpaţilor, spre a se putea izola şi acolo un număr suficient de leproşi. Augmentarea lentă dar continuă a numărului cazurilor noastre ne impune aplicarea urgentă a acestei măsuri şi nici un argument de ordin sentimental nu ar trebui să ne împiedice a combate în România flagelul, prin această măsură eficace.

Despre alte ţări, s-au adus la această conferinţă următoarele date noi :

Numărul leproşilor în Statele Unite ale Americii este de 3283 (Fiiipine 2330).

Argentina 730
Herţegovina 200
Bulgaria 9
Columbia 4350
Cuba 1500
Germania, 16 în leprozeria de la Mernel, 22 în Prusia.
Madagascar 3001 leproşi internaţi
Turcia 15 000
Coloniile olandeze 10 000 (Java)
Rusia 167
Japonia, cazuri mortale 2000, bolnavi 20 000.

Afară de *statistica* şi *legislaţiunea* leprei, conferinţa s-a ocupat mai cu seamă cu studiul cauzelor şi a specificităţii leprei, precum şi cu vindecarea boalei.

în ceea ce priveşte *cauzele şi începutul boalei* s-au emis mai multe opiniuni, dar fără a se da probe doveditoare.

Astfel, Hutchinson a expus pe larg opiniunea sa, că lepra ar proveni de la peşti. Neapărat că s-au găsit în peşti microbi care seamănă oarecum cu bacilul leprei, dar s-a dovedit de mult că nu sî identici cu ei.

Nici faptul că pescarii şi locuitorii malurilor mării şi rîurilor sî de multe ori leproşi, nu dovedeşte nimic, căci la ei lepra se explic mult mai uşor, prin aceea că locuitorii coastelor şi porturilor vin m mult în contact cu străinii care aduc lepra din altă parte.

Alţii afirmă că lepra s-ar putea lua prin intermediul insectel sau altor animale, însă nici pentru aceasta nu s-a găsit pînă acum ni o dovadă.

Mai mare importanţă are poate faptul arătat de Kitasato, oamenii sănătoşi, care trăiesc în contact intim cu leproşii, au cîte dată bacilii leprei în nas. însă nu este încă probat că bacilii găsiţi Kitasato sînt într-adevăr bacilii leprei, şi apoi se poate între cineva pentru ce aceşti oameni nu se îmbolnăvesc ei înşişi de lepr în tot cazul, aceşti puţini microbi au mică importanţă în compara cu cantităţile enorme de bacili ce acoperă tot corpul leproşilor, şi toate acestea, chiar leproşii sînt foarte puţin contagioşi, şi numai anumite condiţiuni.

Din nou s-a ivit chestiunea cum intră bacilul leprei în corp omului. S-a susţinut din nou că bacilul intră prin nas şi face ac prima leziune, cu toate că am arătat, că înainte ca nasul să fie infect există alte semne anterioare de lepră şi că ganglionii limfatici sînt dintîi purtători de bacili. După concepţiunea mea bacilul intră p căile respiratorii şi digestive, întocmai ca bacilul tuberculozei, cu c seamănă, şi nu produce leziuni la poarta de intrare, ci intră în g glionii limfatici unde duce ani de zile o viaţă latentă, pînă cînd, fine, se manifestă, producînd plăgi şi ulcere pe piele şi pe nas.

SPECIFICITATEA LEPREI

în privinţa chestiunii specificităţii leprei şi a reacţiunilor repu ca specifice în lepră, am înaintat conferinţei următorul raport :

Etiologia, simptomatologia şi anatomia patologică a leprei dif în aşa fel de tuberculoză, încît trebuie îndepărtată supoziţiunea că lepră am avea a face cu acţiunea unei simple varietăţi a bacilului berculozei.

Totuşi, trebuie considerat bacilul leprei ca aparţinînd grupu acidorezistent ca şi al tuberculozei, aşa că vorbind de reacţiuni s cifice în lepră, este mai mult vorba de o reacţiune a unui grup înt

de boale, în sensul că se comportă într-un fel mai mult sau mai puţin analog cu microbii aparţinînd aceluiaşi grup.

Din acest punct de vedere, lepra se distinge de tuberculoză prin caracterul ei torpid, cronic, iar pe de altă parte, printr-o mare sensibilitate faţă cu diferiţi produşi bacterîeni sau cu alte substanţe iritante.

Procesul lepros este foarte sensibil faţă de enzime şi proteine bacteriene, precum şi faţă de injecţiunile de ser sanguin, de exemplu serul antidifteric, şi tot asemenea faţă de filtratul microbilor şi blastomiceţilor inofensivi, de serul Carasquilla, de uleiul Chaulmoogra, de balsamul Garyn, de cantaridină, de iod, de extracte eterate din bacili sau streptotrichee acidorezistente, toate aceste substanţe producînd la leproşi o reacţiune febrilă şi locală.

Trebuie distinse reacţiunile banale, de altele, care sînt produse de substanţe obţinute din microbi aparţinînd grupului la care aparţine şi bacilul leprei, deoarece acţiunea acestor produse posedă oarecare semne specifice, fără a prezenta, cu toate acestea, semnele unei specificităţi absolute.

Noi ne-am ocupat de aceste reacţiuni, deoarece în teză generală, reacţiunile de specificitate ne indică posibilitatea unui tratament specific.

Altă reacţiune specifică în lepră este fixarea complementului printr-un sistem compus din ser de leproşi şi un extract de leproame.

Vom vedea că această reacţiune este departe de a fi specifică în adevăratul înţeles al cuvîntului. înainte de a intra în aprecierea acestor reacţiuni, voi căuta să precizez în ce sens poate să fie vorba de specificitatea leprei.

Nu voi intra în amănuntele etiologiei, simptomatologiei şi anatomiei patologice a leprei, care are un caracter tipic şi diferit de orice altă boală. Chiar bacilii leprei, aşa cum se prezintă în ţesuturi, posedă toate caracterele de agenţi microbieni particulari, dînd o maladie specifică.

TOXINELE LEPREI

La Congresul internaţional de igienă din Paris din anul 1900, am încercat a stabili că lepra trebuie să conţină o toxină particulară şi specifică, şi îmi voi permite a înşira faptele care m-au condus la această concepţiune.

1. Dacă sîntem în drept a privi ca toxină leproasă orice substanţă vătămătoare produsă de bacilul lepros, sau conţinută în corpul lui, sau

produsă de organismul modificat de bacili, este în afară de îndoia
că există toxină leproasă.

2. Din momentul în care nu există raport proporţional între l
ziunile leproase şi cantitatea bacililor, trebuie să presupunem că
cazuri de lepră nervoasă, unde sînt foarte puţini microbi, bacilul
putea, în acest caz, să producă substanţe posedînd o acţiune chimi
prelungită asupra ţesuturilor învecinate.

3. Fenomenele care trebuie explicate prin acţiunea substanţel
solubile, ca febra periodică, congestiunile, durerile, neurasten
erupţiunile pasagere, eritemele asemănătoare mai mult sau mai pu
cu acţiunea tubercuiinei precedînd apariţia leziunilor nazale, to
acestea se observă la începutul leprei.

Din timp în timp, în urma diferitelor iritaţiuni, se degajează
focarele latente substanţe toxice producînd fenomenele menţiona
Astfel şi în lepra declarată, manifestaţiile febrile şi noile erupţi
sînt datorite probabil reacţiunilor periodice ale leproamelor, unei
gajări de toxine din leproame.

4. S-ar putea presupune că în lepra nervoasă este vorba de
manifestare particulară de infecţiune, în care bacilul produce a
.substanţe şi alte reacţiuni decît în lepra tuberculoasă, lucrînd m
mult prin toxinele sale, cu predilecţiune asupra neuronilor senziti

5. Am izolat o dată din nodulii leproşi ai pielii, splinei şi g
glionilor limfatici, o substanţă, care inoculată la leproşi, produce asu
lor un efect identic cu tuberculina, ceea ce arată că bacilul lep
poate, în anume condiţiuni, să dea un produs analog tubercuiinei.

Mai tîrziu însă, nici Scholfz, nici Klingmuller, nici n
fru am putut verifica aceste fapte pe cazuri noi. Rezultă că preze
unei astfel de substanţe în nodului lepros nu este o regulă.

Vom vedea însă, că leprosul activ conţine totdeauna o substa
Tnai mult sau mai puţin specifică.

6. O probă pentru acţiunea cîtorva toxine în lepră, ne-o dă re
ţiunea leproşilor la tuberculina.

REACŢIUNEA LEPROŞILOR LA TUBERCULINA

Noi, Babeş şi Kalinderu, Max Iosef, Kaposi, Arni
Goldschmidt şi alţii, am constatat că leproşii reacţionează
tuberculina.

însă, pe cînd noi şi alţii am constatat că aproape toţi lepr
reacţionează la tuberculina, alţii presupun că numai o parte a lep

şilor, care sînt în acelaşi timp şi tuberculoşi, reacţionează la această substanţă.

Bazaţi pe observaţii foarte amănunţite, noi am fost în măsură să stabilim în mod sigur că leproşii reacţionează astfel, că aproape toţi leproşii reacţionează şi că autorii care au afirmat că leproşii nu reacţionează decît în parte la tuberculina şi numai dacă sînt şi tuberculoşi, s-au înşelat, şi că în consecinţă cum toţi leproşii nu sînt tuberculoşi, această reacţiune aparţine leprei şi nu unei asociaţiuni tuberculoase.

Am arătat în acelaşi timp că tuberculina lucrează asupra unui lepros în mod particular şi diferit de reacţiunea produsă de tuberculina asupra unui tuberculos. Chiar bolnavii atinşi de lepră nervoasă reacţionează altfel decît cei cu lepră tuberculoasă.

Trebuie deci admis că reacţiunea leproasă a tubercuiinei este specifică, nu din cauza provenienţei tubercuiinei, dar din cauza felului particular în care leproşii reacţionează la această substanţă. Pentru aceasta, am încercat leproşii cu tuberculina scoasă dintr-un bacii aviar, bovin, sau din bacilul Thimotheus şi am obţinut cu aceste substanţe diferite aproape aceleaşi reacţiuni particulare, deşi ceva mai slabe ; astfel, nastina sau mai bine extractul eterat de bacii tuberculos, ne-a dat în cîteva cazuri o reacţiune analogă, în timp ce celelalte substanţe, cum este uleiul Chaulmoogra, cantaridina, au provocat adeseori o febră fără alte particularităţi.

Cum însă în timpul din urmă Slătineanu şi Danielopolu, fără a cunoaşte lucrările noastre şi nici particularităţile reacţiunii leproase descrise de noi, afirmă din nou că reacţiunea leproşilor la tuberculina s-ar datori tuberculozei asociate cu lepra, noi ne vom permite a semnala încă o dată diferenţele esenţiale ce există între cele două reacţiuni, adăugind şi cîteva caractere constatate după comunicarea noastră din 1901.

Reacţiunea trebuie făcută ca pentru tuberculoză.

1. Pe cînd cîţiva leproşi reacţionează la doze minime de tuberculina, la alţii injecţia trebuie repetată, pentru a ajunge la doze de cîteva miligrame spre a obţine o reacţiune.

2. In tuberculoză, reacţiunea generală începe la 4—6 ore după inoculaţie, la lepră începe după 12—24 ore, mai rar după 8—10 ore. Să notăm că în cîteva cazuri ,de lepră anestezică cu erupţiuni pemfigoide, începutul reacţiunii a avut loc la 2 ore după inoculaţie.

3. Durata simptomelor concomitente cu febra variază tot aşa de mult în lepră ca şi în tuberculoză, dar durează de obicei mai mult în lepră.

4. După o primă reacţiune, în ziua următoare se manifestă o a doua reacţiune şi adeseori încă în a treia zi după inoculaţie, o a treia ridicare termică; în tuberculoză, aceste repetări sînt excepţionale.

5. Contrar cu ceea ce se vede la tuberculoşi, la lepră se observă o sensibilizare, o cumulare a acţiunii substanţei, dacă se repetă zilnic inoculaţiunile ; din această cauză, prin repetarea inoculării substanţei în curs de două zile (cu 2 mg şi 3 mg de remediu), noi am obţinut reacţiuni intense oare au durat 5—8 zile.

6. Pe cînd maximul ascensiunii febrile la tuberculoşi este atins a doua zi de la inoculaţie, la lepră se produce adesea, numai 2—3 zile după injecţie.

7. In timp ce în tuberculoză se constată aproape totdeauna, în acelaşi timp cu reacţiunea generală, o reacţiune locală foarte pronunţată, în lepră, această reacţiune de obicei lipseşte, sau, în to[t] cazul, este puţin pronunţată după primele inoculaţiuni, pentru a apare după inoculaţiile făcute mai tîrziu, cu doze ceva mai mari.

8. Reacţiunea locală în tuberculoză este de obicei urmată de o eliminare abundentă a produşilor tuberculoşi şi de o [aparentă] ş[i] simţitoare îmbunătăţire : această reacţiune locală nu există decît la unii leproşi ; ea constă într-o puternică hiperemie a părţilor infiltrat[e] de către lepră şi a părţilor vecine. Manifestaţiunea cutanată (locală) in lepră constă în cele mai multe cazuri dintr-o iritaţiune tardivă [a] pielii leproase, urmată în lepra tuberculoasă de formarea lentă de mic[i] cruste şi de o desicaţiune puţin pronunţată a produselor leproase. S[e] observă de asemenea o ameliorare în starea generală, dar, tot ca ş[i] în tuberculoză, se poate produce cîteodată o slăbire generală.

într-un caz de lepră a laringelui, cu vocea stinsă, reacţiunea a fos[t] urmată de o revenire completă a emisiunii sunetelor.

9. în lepra nervoasă, numai de două ori am putut constata cu certitudine o reacţiune locală consistînd în producţiunea unei hiperestez[ii] în locul anesteziei şi în apariţiunea de plăci roşii. Se mai poate observa în urma reacţiunilor generale, repetate, o ameliorare a stăr[ii] generale şi a facultăţilor intelectuale, precum şi o augmentare a sensibilităţii şi a mobilităţii extremităţilor atinse.

Este dovedit deci, că remediul lui Koch poate să ne indice [în] anume cazuri : a) dacă este vorba de o reacţie leproasă sau tuberculoasă ; b) dacă o maladie trofoneurotică suspectă aparţine sau n[u] leprei.

Urmarea experienţelor noastre şi cele 4 cazuri studiate mai tîrzi[u] m 1891, ne autoriză încă a adăuga acestor concluziuni, următoarel[e]

10. în cîteva cazuri de lepră tuberculoasă, chiar o doză mai mică decît 1 mg poate produce o reacţiune de o intensitate aşa de puternică şi de o durată aşa de lungă cum nu este niciodată în tuberculoză, şi care poate periclita viaţa bolnavului.

11. în unele cazuri, reacţiunea locală pseudoerizipelatoasă semnalată poate lua o intensitate extraordinară şi ea este urmată în aceste cazuri de o dezumflare şi de o formare considerabilă de cruste.

într-un caz, aceste doze destul de slabe au determinat după puternice reacţiuni generale, o inflamaţiune parenchimatoasă şi purulentă a glandei submaxilare, care se vindecă cu încetul. Aceste reacţiuni excepţionale, survenite în urma dozelor foarte mici ale remediului, sînt unele din efectele cele mai remarcabile ale limfei lui Koch.

12. Chiar după două luni de tratament, noi am obţinut reacţiuni noi prin inoculaţiunea remediului în doze mai ridicate, încît trebuie admis că leproşii se obişnuiesc mai puţin bine cu dozele crescînde ale remediului, decît tuberculoşii.

13. După trei luni de tratament, se observă la cele mai multe persoane tratate o modificare sensibilă în bine a stării locale ; într-un caz de lepră nervoasă s-a putut constata o ameliorare evidentă.

în general, ameliorarea locală este proporţională cu intensitatea reacţiunii locale.

Totuşi, este de notat că ameliorările stării locale nu par a fi stabile ; faţa dezumflată şi palidă începe din nou a se injecta şi a se umfla ; afonia, care dispăruse în cele două din urmă cazuri ale noastre, s-a restabilit încetul cu încetul din nou.

14. în 4 cazuri am obţinut rezultate remarcabile, cu dispariţia aproape completă a leproamelor şi a bacililor, printr-un tratament timp de 4 luni cu tuberculina în doze care nu treceau de 1 mg şi printr-un tratament concomitent cu ol. Chaulmoogra. Aceste rezultate nu par a fi inferioare celor obţinute prin nastină.

15. Mai mulţi bolnavi cu reacţiune la tuberculina şi care au sucombat, au prezentat o asociaţiune a leprei cu tuberculoza ; dar noi posedăm 3 cazuri care, reacţionînd la tuberculina, nu prezentau nici la experimentaţie, nici la autopsie, cel mai mic semn de tuberculoză.

Bazat pe această constatare, m-am putut convinge foarte uşor că d-nii Slătineanu şi Danielopolu au lucrat fără a cunoaşte lucrările noastre fundamentale, sau au lucrat denaturînd aceste lucrări, fără a aduce o dovadă pentru afirmaţiunile lor.

Aceşti autori au examinat pe leproşi numai timp de trei zile, încercîndu-i printr-o singură injecţie ; cum noi însă am dovedit că

reacţiunea se produce de obicei mai tîrziu decît după trei zile în ma joritatea cazurilor, şi în special după mai multe injecţii, toate obser vaţiunile acestor autori, nu au nici cea mai mică valoare.

De asemenea, insuficienţa acestor lucrări rezultă şi din faptul c aceşti autori nu menţionează după cît timp de la injecţie a începu ascensiunea temperaturii în cazurile citate de ei, deşi după cercetări noastre, această particularitate posedă în lepră, o mare importanţă.

Ei afirmă că maximul ascensiunii termice se găseşte la 36 de or dar nu sînt în măsură să precizeze maximul ascensiunii, care se pr duce adeseori mai tîrziu decît după trei zile de la injecţie.

Aceşti autori nu au nici o bază pentru a putea afirma că bolnav care au reacţionat sînt atinşi de tuberculoză, ei nu descriu nici leziu pulmonare, nici examenul sputei, nici leziuni locale tuberculoase, n dispunînd de nici un rezultat doveditor de autopsie.

Pe de altă parte, fiindcă au lucrat neglijent, nici nu pot afirma bolnavii care nu au reacţionat după procedeul lor, nu reacţionea la tuberculina.

Aceşti autori nu au căutat dacă bolnavii aveau febră înainte injecţia de tuberculina şi nici nu au repetat injecţia, ceea ce este i dispensabil pentru diagnosticul diferenţial al tuberculozei şi al leprei pe această cale, ei s-ar fi convins că repetînd tuberculinizarea, m toţi leproşii activi reacţionează la tuberculina, încît neputîndu-se z că mai toţi leproşii sînt atinşi de tuberculoză, rezultă în mod fatal tuberculina acţionează asupra leprei.

Dacă aceşti domni ar fi lucrat cu atenţiune, ar fi văzut că re ţiunea leproşilor diferă de reacţiunea tuberculoşilor şi că acea reacţiune prezintă din acest punct de vedere caractere particula

în tot cazul, lucrarea lor este departe de a fi serioasă şi nu po întru nimic să dărîme faptele stabilite prin cercetările noastre clini anatomice şi experimentale, anume că *tuberculina dă reacţiune loc particulară la toţi leproşii,* nefiind analogă cu reacţiunea loc tuberculoasă.

Cum o parte din leproşi prezintă în acelaşi timp şi leziuni tub culoase, trebuie să ne întrebăm întrucît reacţiunea maladiei asoci diferă de reacţiunea pur leproasă.

Comparînd traseul maladiei în forma ei asociată, cu traseu termice ale leproşilor puri, nu găsesc decît o diferenţă de intensit dar nu de calitate ; în lepra asociată cu tuberculoza, bolnavii sînt

sensibili la injecţia cu tuberculina, febra apare de obicei după prima injecţie şi cîteodată ea este mai pronunţată, chiar după doze mai mici de tuberculina, iar starea generală este mai alterată ; dar în două din aceste cazuri, reacţiunea a fost mai tardivă ca în tuberculoza pură; întrebuinţînd cantităţi de 1—3 mg tuberculina, reacţiunea a durat în aceste cazuri, 3—4 zile.

OFTALMOREACŢIUNEA LA LEPROŞI PREZINTĂ ADESEORI ACELEAŞI PARTICULARITĂŢI

In regulă generală, această din urmă reacţiune reuşeşte mai puţin frecvent, deşi conjunctivita prezintă leziuni leproase în cele mai dese cazuri. Aceste leproame nu sînt modificate în urma reacţiunii.

Reacţiunea a fost încercată de N i c o ll e şi U r i a r t e, şi în urmă, de A m a r a l şi P a r a n h o s în Brazilia. Aceşti autori au lucrat cu soluţiune de tuberculina l°/o ; la 20 de leproşi reacţiunea a fost negativă de 17 ori, iar în 3 cazuri, în care a fost pozitivă, exista o tuberculoză pulmonară sau articulară.

Totuşi, aceste rezultate trebuie considerate cu oarecare rezervă, deoarece nu este probabil ca din 20 de leproşi numai 3 să reacţioneze, în timp ce în experienţele noastre aproape toţi leproşii au reacţionat.

In tot cazul, reacţiunea este mai puţin specifică decît injecţiunea subcutană, adică dacă oftalmoreacţiunea pozitivă: ar indica tuberculoza, [reacţiunea la] injecţiunea subcutană cu tuberculina ar avea exact aceeaşi semnificaţie. Dar cum am dovedit că aproape toţi leproşii reacţionează la tuberculina, ar trebui ca toţi leproşii să fie tuberculoşi, şi nu 3 din 20, cum afirmă autorii bazaţi pe oftalmoreacţiune.

Din experienţele lui S l ă t i n e a n u şi D a n i e l o p o l u, din 34 de cazuri, 15 au prezentat o oftalmoreacţiune pozitivă.

In genere, bolnavii încercaţi de aceşti autori cu oftalmoreacţiune pozitivă au reacţionat şi la injecţia cu tuberculina, totuşi au avut un caz care reacţionase la injecţia subcutană şi la care oftalmoreacţiunea a fost negativă, pe cînd la un altul cu reacţiunea oculară pozitivă cu febră, injecţiunea subcutană a dat un rezultat negativ.

Din experienţele mele rezultă că un oarecare număr de leproşi prezintă o oftalmoreacţiune pozitivă.

Dacă se instilează o mică cantitate de tuberculina, nu reacţionează decît o parte din leproşi, întrebuinţînd o doză mai mare sau mai bine repetînd instilaţia, se obţine reacţiunea celor mai mulţi leproşi.

Aproape toţi leproşii mei au avut oftalmoreacţiunea pozitivă. I regulă generală, persoanele care au fost probate la tuberculina, reac ţionează la oftalmoreacţiune.

Totuşi, două cazuri de lepră care au reacţionat la tuberculina s care două luni după aceasta au fost încercaţi la oiftalmoreacţiune nu au reacţionat.

Este posibil să existe leproşi slăbiţi şi în parte atinşi de tubercu loză, care reacţionează cei dintîi, dar nu este nici o limită între reac ţiunea leproşilor simpli şi a leproşilor în acelaşi timp tuberculoşi, î ceea ce priveşte această reacţiune. Adeseori leproşii, neprezentîn vreun semn de tuberculoză şi nici de fixare a complementului cu tu berculina, dau totuşi o oftalmoreacţiune pozitivă, chiar înainte de a încercaţi prin tuberculina.

FIXAREA COMPLEMENTULUI IN LEPRĂ

(în colaborare cu dr. V. B u ş i l ă)

1. *Antigen lepros.* Dacă reacţiunea leproşilor la tuberculina posedă exact caracterele unei reacţiuni absolut specifice, fixarea com plementului printr-un sistem compus din ser de la un lepros servi ca anticorp şi extract de leprom ca antigen pare la prima vedere împlini toate condiţiunile unei reacţiuni specifice.

în ceea ce priveşte tehnica acestor cercetări, semnalăm :

a. Că serul leproşilor întrebuinţat trebuie să fie proaspăt (1– zile), altfel fixează el însuşi complementul.

b. Extractul leproamelor să nu fie mai vechi ca 1—2 săptămîni.

c. Se poate întrebuinţa ca antigen extract de leproame cons vate mai mulţi ani în alcool.

Această reacţiune arată fără îndoială că serul leproşilor pose raporturi de specificitate faţă de leproame, şi invers.

Este sigur că lepromul conţine substanţe specifice, foarte proba sub formă de bacili sau [de] substanţe proteinice, fie secretate de m crobi, fie sub formă de produşi de reacţiune ai organismului. O pa din pielea de lepros, .neafectată de leproame, a dat rezultat negativ.

Toţi autorii care au studiat metoda lui Wassermann în lepră, găsit că o cantitate de ser de*leproşi de 0,2—0,002 cc dă cu extrac de ţesut lepros o fixare completă a complementului.

Astfel de lucrări au fost făcute în urmă de E i t n e r, apoi M e y e r, R a h l, W e i l, S u n d e l l, F. S a n d m a n n, B a u e r

Meyer, Slătineanu şi Danielopolu şi de noi, în colaborare cu dr. Buşilă.

Dacă serului [de] lepros i se substituie serul normal, sau utilizînd pielea normală în loc de pielea leproasă, fixarea nu are loc, sau mai bine zis, rămîne incompletă în acest din urmă caz.

2. *Antigen sifiiitic.* Există totuşi o serie de substanţe care, cu serul lepros, formează un sistem capabil de a fixa complementul.

Acestea sînt chiar substanţele care în reacţiunea lui Wassermann pentru sifilis, pot înlocui antigenul sifilitic. Eitner constatase că substanţa leproasă poate fi înlocuită uneori prin extractul alcoolic de inimă de cobai, iar Meyer a constatat că reacţiunea are loc între-buinţînd ca antigen, în loc de extractul de ficat provenit de la un fetus sifilitic, extract alcoolic dintr-un ficat normal şi chiar printr-o suspensiune de lecitina Kahlbaum 1%•

Reacţiunea de producere a flocoanelor prin lecitina sau prin li-chide a fost întrebuinţată cu succes de Wechselmann şi Meyer. Slătineanu şi Danielopolu şi noi înşine, am con-firmat aceste date şi mai ales marea sensibilitate a serului [de] lepros, pentru lecitina. In lucrările noastre, această sensibilitate pare a fi ceva mai mare pentru lepră decît pentru sifilis.

Meyer constată că emulsiunea de colat de sodiu 1% dădea şi ea o formaţiune floconoasă, deşi mai puţin intensă.

Din contra, lichidul cerebrospinal al leproşilor nu a dat fixare lui Meyer în doza de 0,4—0,1 şi nici o reacţiune pozitivă cu lecitina.

Slătineanu şi Danielopolu, fără a avea cunoştinţă de această lucrare anterioară, ajung aproape la acelaşi rezultat. Aceşti autori au găsit o reacţiune pozitivă cu lecitina ca antigen, în jumă-tatea cazurilor, fără a se ocupa de chestiunea dacă aceşti leproşi au fost sau nu sifilitici ; în timp ce în cazurile lui Meyer, precum şi în cele 4 cazuri ale mele, după cercetări serioase făcute în acest sens, putem exclude sifilisul.

Rezultă din aceste cercetări că lepra se comportă în ceea ce pri-veşte reacţiunea de fixare, aproape la fel ca sifilisul.

Aceste analogii devin încă mai evidente prin cercetările pe care le-am întreprins cu Al. A. Babeş şi din care rezultă că într-un caz, serul sifilitic şi extractul de leprom formează un sistem slab fixator de complement, pe cînd în alte cazuri, precum şi în cazul lui Eitner, cele două substanţe au dat un rezultat negativ. Intr-un alt caz, noi am obţinut prin acest procedeu o fixare incompletă.

Trebuie deci o restricţiune în ceea ce priveşte specificitatea sero reacţiunii leproase, ea trebuind a fi considerată ca o reacţiune a unu grup de boale care cuprinde sifilisul şi lepra, deşi microbii lor sînt c totul diferiţi, şi trebuie presupus că reacţiunea organismului faţă d aceşti microbi este analogă, an înţelesul că ea produce în organismu bolnav substanţe care se comportă în acelaşi fel faţă de aceiaşi microb şi produşii lor.

împreună cu Buşilă, am extins cercetările antigenelor formîn cu serul lepros un sistem fixator.

3. *Tuberculina.* Slătineanu şi Danielopolu au cerceta dacă tuberculina poate servi ca antigen pentru serul lepros. Ei găses că aproape jumătate din leproşi dau cu tuberculina o reacţiune d fixare.

Cum o mare parte din leproşii încercaţi şi care au dat o reacţiun pozitivă, au reacţionat la injecţia de tuberculina, aceşti autori afirm că leproşii, care dau cu tuberculina reacţiunea Bordet-Gengou, sînt î acelaşi timp şi tuberculoşi.

Evident că această concluzie este eronată, deoarece aceşti auto ignorează că cea mai mare parte a tuberculoşilor puri nu dau cu t berculina reacţiunea de fixare, ba chiar sînt bolnavi care au dat acesto autori o reacţiune pozitivă şi care nu au reacţionat la tuberculina.

Este eronată, mai ales, deoarece aproape toţi reacţionează la t berculina examinînd bolnavul în mod riguros, în timp ce numai jum tatea leproşilor au dat, cu tuberculina ca antigen, o reacţiune poziti de deviere a complementului. Această eroare este încă pusă în ev denţă de următoarele cercetări ale noastre :

Am studiat patru leproşi din clinica de dermatologie a lui Petrin Galaţi, care a executat în persoană controlul unei părţi din aces cercetări. Este vorba de două femei şi de un bărbat atinşi de lep tuberculoasă şi [de] unul cu lepră nervoasă.

Femeile au prezentat o reacţiune slabă (0,5—0°,7), 10—12 o după injecţia de 0,2 mg tuberculina ; repetînd aceste doze după 2 zil nu au mai reacţionat. Mărind cantitatea de tuberculina la 1 mg, a av loc a doua zi o uşoară ascensiune la unul din bolnavi.

După 4 zile se dă la una din femei care nu reacţionase la 1 m 2 mg de tuberculina ; în urma acestei injecţii, la 12 ore, temperatu care era sub 37°, se ridică la 38°, pentru a reveni la normal du 36 de ore.

Cei doi bărbaţi au reacţionat în modul următor: unul din bo navi prezintă după injecţia de 0,2 mg o ridicare de temperatură

0°,5 : de la 37° se ridică la 37°,5. La a doua injecţie, nici unul din bolnavi nu mai reacţionează.

După 3 zile, se injectează la doi bolnavi 5 mg, după care, bolnavii prezintă a doua zi o ascensiune la 39°,2 şi 39°,6. Această ridicare a început la 10—14 ore după injecţie, diminua a doua zi dimineaţa, pentru a se repeta în cursul zilei.

La un bolnav mai slab, care reacţionase puţin şi în urma unei injecţii de 1 mg de tuberculina, febra s-a manifestat timp de 5 zile cu o intensitate descrescîndă. înaintea probei cu tuberculina, se luase de la aceşti bolnavi [cîte] un leprom, precum şi 10 cc sînge, pentru reacţiunea Bordet-Gengou.

Ca anticorp s-a întrebuinţat serul [de] lepros, serul [de] sifilitic şi serul normal, şi ca antigen, extractul de leprom, tuberculina, extractul de ficat sifilitic, lecitina, o emulsiune a unui difterideu izolat din leproame, nastina, şi un extract eterat al bacilului Thimotheus şi al bacilului tuberculos.

Regretăm că nu am putut obţine cu toate cererile noastre repetate, extractul strejptotricheelor leproide al lui Deyke, deoarece nastina contrabalansată şi dizolvată în oleu, nu este proprie pentru această experienţă.

Pentru a ne convinge, am întrebuinţat un extract eteric al bacilului tuberculos, care joacă aproape acelaşi rol ca nastina, şi cu acest extract ca antigen, am obţinut în două cazuri de lepră aceeaşi reacţiune pozitivă ca prin tuberculina. Acest extract eterat dă de asemenea o reacţiune pozitivă (fixaţiunea complementului) cu serul de tuberculos, în timp ce acelaşi ser, nu fixase complementul în prezenţa tubercuiinei.

Deşi aceşti bolnavi au reacţionat într-un mod foarte pronunţat la tubericulină, tuberculina .întrebuinţată ca antigen nu a produs la nici unul din ei deviaţiunea complementului, în timp ce extractul lepros, precum şi lecitina, au dat o reacţiune pozitivă completă.

Serul bolnavului nr. 2 a fost studiat prin extractul lepros, prin tuberculina şi printr-o emulsiune de *bacillus Thimotheus.* Toţi aceşti trei antigeni au dat cu serul [de] lepros o reacţiune pozitivă care era mai pronunţată cu extractul lepros. în locul extractului lepros, putem întrebuinţa piese leproase conservate în alcool.

S-a încercat cu această ocaziune a se întrebuinţa procedeul Hecht, care ne-a dat aproape aceleaşi rezultate. însă cu acest procedeu de fixare, rezultatul a fost mai puţin pronunţat decît procedeul clasic.

Din contra, reacţiunea a fost mai manifestă întrebuinţînd extract eterate din substanţele care ne-au servit ca antigene.

întrebuinţînd în aceste serii de cercetări, în acelaşi timp cu seru leproşilor, serul de la 6 tuberculoşi, 5 din aceştia nu au dat fixarea c tuberculina, nici unul cu extract lepros şi 5 cu extractul eterat al ba cilului tuberculozei. Serul tuberculoşilor nu dădea fixare cu antigen sifilitice.

Rezultă deci, că nu numai extractul lepros şi lecitina dau cu seru [de] lepros o reacţiune pozitivă, dar că această reacţiune pozitivă s produce în unele cazuri, chiar întrebuinţînd ca antigen tuberculina sa extractul de acidorezistenţi, inofensivi aproape ca şi bacilul Th motheus.

Este de remarcat că unul din leproşi, care reacţionase la prim injecţie cu tuberculina, nu a dat o reacţiune de deviaţiune complet pe cînd serul altor doi bolnavi de lepră tuberculoasă, care nu rea ţionaseră la primele două injecţii cu tuberculina, ci numai la a trei au dat o reacţiune de fixare pozitivă cu tuberculina.

Serul, din cazul nostru de lepră nervoasă, dă cu tuberculina reacţiune incompletă ; de asemenea cu extractul sifilitic, acest bolna dă [tot] o reacţiune incompletă.

Nu este deci un raport constant între reacţiunea de fixare într buinţînd tuberculina ca antigen, [şi reacţiunea la tuberculina în i jecţii subcutanate].

Dacă în experienţele lui Slătineanu şi Danielopolu pa că există un astfel de raport, poate că este vorba de o întîmplare s de o sensibilitate prea mare a unor leproşi faţă de tuberculina, fără această sensibilitate să fie produsă de o tuberculoză concomitent ceea ce este cu atît mai probabil, cu cît aproape toţi leproşii reacţi nează la tuberculina, pe cînd numai o parte din leproşi, mai cu sear cei cu lepră tuberculoasă, dau cu tuberculina o fixare pozitivă.

4. *Raportul între lepră, sifilis şi tuberculoză.* Rezultă din cerce rile noastre că diferite extracte de bacili acidorezistenţi dau o fixa identică cu lecitina, glicocolatul de sodiu, organe normale sau sifilitic Şi în fine, diferite extracte de culturi, printre care extractul unui dif rideu, care se găseşte des în lepră.

Această multiplicitate de antigene, care dau o reacţiune poziti fără a ne împiedica de a vorbi de o reacţiune specifică, ne fac ezităm de a trage concluzii în ceea ce priveşte diagnosticul, comp caţiunile şi asociaţiunile posibile cu tuberculoza şi sifilisul.

Făcînd experienţa, întrebuinţînd serul [de] sifilitic ca anticorp şi extractul lepros ca antigen, vedem în mod evident că reacţiunea leproşilor la produşi sifilitici nu înseamnă că leproşii cu reacţiunea pozitivă sînt în acelaşi timp sifilitici, ceea ce de altfel s-a dovedit prin cercetările noastre asupra leproşilor care ne-au procurat antigenul.

în acest caz, trebuia să presupunem că unii sifilitici, care au prezentat o reacţiune pozitivă cu unele extracte leproase, să fie în acelaşi timp leproşi, ceea ce în cazurile examinate, este inadmisibil.

De obicei, serul sifilitic nu produce cu extractul lepros un sistem fixator ; pe cînd într-un caz serul sifilitic producea o fixaţiune incompletă, într-un alt caz [producea] o fixaţiune aproape completă, dar mai puţin completă decît cu serul lepros.

în mai multe cazuri ale noastre, serul sifilitic nu producea deviaţiune întrebuinţînd ca antigen tuberculina, ceea ce coincide cu lucrările recente ale lui B a u e r şi M e y e r, Încît putem confirma concluziunile acestora, în ceea ce priveşte diferenţele între reacţiunea sifilitică şi leproasă, şi anume, că serul lepros provoacă fixarea complementului în prezenţa extractelor alcoolice de organe tuberculoase şi de tuberculina, pe cînd serul sifilitic în faţa tubercuiinei este inactiv. De asemenea, după M e y e r, lepra anestezică nu reacţionează la acest antigen.

Rezultă din aceste cercetări şi din acelea ale lui M e y e r, că d-nii S l ă t i n e a n u şi D a n i e l o p o l u s-au înşelat atribuind reacţiunea pozitivă a leproşilor la tuberculina, unei asociaţiuni tuberculoase.

în cele mai multe din cele 28 de cazuri ale lui M e y e r, leproşii netuberculoşi au dat la tuberculina o reacţiune de deviaţiune a complementului.

Este de remarcat constatarea lui B a u e r şi M e y e r, după care numai serul leproşilor tuberculoşi dă cu cordul de cobai reacţiunea Wassermann, pe cînd în cazurile de lepră nervoasă, rezultatul a fost nul, deşi cercetările noastre nu au confirmat aceasta în mod absolut. Aceste fapte dovedesc că nu virusul sifilitic sau lepros, ci unele modificări ale organismului, care se realizează în lepra tuberculoasă şi nu [se realizează] în lepra nervoasă, determină această reacţiune.

5. *Leproidul şobolanilor şi lepra.* S-a încercat a se studia prin seroreacţiune raportul ce ar putea exista între maladia leproidă a şobolanilor şi lepră.

Această boală rară la şobolani prezintă multă analogie cu lepra, după cum a arătat S t e f a n s k i. în infiltraţiuni, se găsesc bacili asemănători cu ai leprei.

S-au izolat din aceste infiltraţiuni difteridee asemănătoare cu cel găsite de mine în lepră, dar nu s-a obţinut încă cultura bacililor acido rezistenţi ai acestor afecţiuni.

Unii autori au reuşit a produce, după mai multe luni de inoculare injectînd la şobolani ţesut bolnav de la aceleaşi animale, noduli infiltraţiuni, conţinînd mari cantităţi de bacili.

Deşi aceste leziuni erau departe de a prezenta intensitatea generalizarea maladiei spontane a şobolanilor, faptele pledează totu pentru neidentitatea boalei şobolanilor, cu lepra.

M e z i n c e s c u, pentru a pune în evidenţă înrudirea grupel celor doi bacili, cercetase dacă serul leprei dă o reacţiune de fixare complementului, întrebuinţînd ca antigen un extract de bacili ai şob lanilor. Serul lepros dă cu extractul nodulilor şobolanilor o fixaţiu pronunţată.

Este totuşi evident că rezultatele pozitive ale lui M e z i n c e s c nu dovedesc această înrudire.

Am văzut anume, că nu numai bacilii şobolanilor dar şi extra tele diferiţilor bacili foarte depărtaţi de bacilul leprei şi în gene bacili acidorezistenţi pot da o reacţiune pozitivă mai mult sau m puţin completă.

Această reacţiune nu dovedeşte că există o afinitate specifică înt microbul şobolanilor cu orice alt antigen care dă cu serul leproşilor reacţiune pozitivă.

Se pare totuşi că fixarea completă cu mici doze de anticorpi antigen, precum şi fixarea produsă fără excepţie într-o mare serie cazuri, ne permite a trage concluziuni mai sigure.

Voi termina deci cu următoarele :

CONCLUZIUNI

1. Cum aproape toţi leproşii dau o reacţiune la tuberculina c diferă de cea în tuberculoză, această reacţiune nu poate fi atribu "unei tuberculoze asociate, dar, este permis a trage concluziuni asu raportului de înrudire a celor două boale, şi ne putem servi de în diagnosticul leprei.

2. Aproape toţi leproşii activi dau reacţiunea de deviere a com mentului cu extracte leproase, mai ales extracte eterate/Extractele or nelor leproase conservate mai mulţi ani în alcool pot servi în n avantajos ca antigene leproase.

3. Serul de [bolnav de] lepră tuberculoasă a dat în majoritatea cazurilor reacţiunea Bordet-Gengou pozitivă cu tuberculina sau mai bine cu extract eteric de bacilul tuberculozei (nastina). Această primă reacţiune nu dovedeşte că leproşii care au reacţionat ar fi în acelaşi timp tuberculoşi, deoarece serul tuberculoşilor nu dă de obicei o fixare cu tuberculina.

Din contra, serul tuberculoşilor dă o fixare completă cu extractul eteric al bacilului tuberculozei. Majoritatea leproşilor tuberculoşi dau reacţiunea Wassermann cu extractul de ficat sifilitic şi cu cord de cobai, pe cînd leproşii nervoşi nu o dau sau o dau într-un mod incomplet.

4. Din contra, nu se pot trage concluziuni asupra specificităţii reacţiunilor necomplete sau observate numai în cîteva cazuri, sau în cazuri excepţionale ; astfel, reacţiunea de fixare a acidorezistenţilor nu este decît o reacţiune de grup, reacţiunea pozitivă a lui Wassermann, precum şi aceea care se obţine excepţional, întrebuinţînd serul sifilitic ca anticorp şi extractul lepros ca antigen, nu dovedeşte că leproşii cu reacţiune pozitivă să fie în acelaşi timp sifilitici. Nici reacţiunea pozitivă cu bacilii acidorezistenţi ai şobolanilor sau cu unele difteridee obţinute din lepră, nu dovedesc că ar fi un raport strîns de specificitate între maladia şobolanilor, sau între aceste difteridee şi între lepră»

5. Reacţiunea tubercuiinei, precum şi aceea a devierii complementului sînt aplicabile în diagnosticul leprei şi la vindecarea maladiei ? ele lasă să se întrevadă posibilitatea unui tratament specific al leprei.

Chestiunea specificităţii leprei a făcut deci progrese de la prima conferinţă de la Berlin. Înainte de toate, s-a admis constatarea făcută de Kalinderu şi de mine că leproşii reacţionează în urma tubercuiinei lui Koch şi că prin aceste injecţiuni, starea leproşilor se poate ameliora. S-a constatat mai departe (în contra opiniei lui Slătineanu şi Danielopolu) că leproşii arată o reacţiune particulară, caracteristică pentru lepră în urma acestor injecţiuni, pe cînd d-nii Slătineanu şi Danielopolu credeau că numai leproşii care au şi tuberculoză ar fi sensibili pentru tuberculina.

Tot pe baza faptelor constatate de noi, am putut arăta că sînt indivizi care au fost leproşi, care însă nu mai au nici erupţiuni, nici bacili şi nici nu mai sînt sensibili pentru tuberculina. Aceşti indivizi pot fi priviţi ca vindecaţi de lepră.

Conferinţa pe baza acestor constatări, la care s-au asociat şi experienţele altora, a enunţat deci că lepra se poate vindeca, ceea ce pînă la Conferinţa-de la Bergen nu s-a putut afirma.

Cu ajutorul reacţiunilor de specificitate a leprei, s-a mai constat că lepra are o înrudire intimă cu tuberculoza şi cu sifilisul.

Anume, reacţiunea lui Wassermann, care constă într-o afinita între sîngele sifiliticilor şi între substanţa sifilitică sau alte substan particulare, se produce şi în cele mai multe cazuri de lepră, adi sîngele leproşilor are o afinitate mare cu substanţa sifilitică. Am ară că, pe cînd serul tuberculoşilor de obicei nu are afinitate cu tuberc lina, serul leproşilor are o afinitate mare pentru tuberculina. Da însă, în loc de tuberculina întrebuinţăm un extract eteric de bacili tuberculozei, vedem că şi serul [de] tuberculos şi cel [de] lepros au înrudire îndeaproape cu acest extract.

Înrudirea cea mai intimă există între serul leprosului şi în extractul eteric al leziunilor leproase. Am arătat că un extract d leproame vechi poate fi întrebuinţat cu folos pentru a arăta da cineva, care a fost lepros, mai are lepră sau dacă este vindecat: ac extract poate servi mai departe pentru diagnosticul leprei în cazuri care avem a face cu boale care se pot confunda cu lepra, prec siringomielia, maladia lui Morvan etc.

în ceea ce priveşte *tratamentul leprei,* diferiţi membri ai con rinţei au recomandat diferite tratamente. Mai cu seamă nastina Deyke, în extract eteric, dintr-un microb acidorezistent, care însă este acela al leprei, precum credea la început Deyke, era recoman cu multă reclamă pentru tratamentul leproşilor.

însă membrii cei mai autorizaţi ai conferinţei care au încercat a medicament, au arătat că, deşi în unele cazuri se observă o ame rare cu acest tratament, totuşi în multe cazuri nu ajută sau are c urmări grave.

Eu însumi, am încercat o combinaţiune de injecţiuni cu ext eteric de bacili tuberculoşi în doze mici, cu administrare internă oleu de Chaulmoogra şi am obţinut rezultate încurajatoare.

Alţii au încercat diferite extracte de culturi, afirmînd că a culturi ale bacilului leprei ; însă bacilul leprei nu se poate cult aşa încît chiar baza acestui tratament era greşită.

Alţi autori afirmă că ar fi obţinut vindecări cu extracte ale ole Chaulmoogra. într-adevăr, acest oleu dă de multe ori ameliorări semnate, şi dacă prin extracţiune se purifică de substanţele vătă toare din cauza cărora se ia cu greutate, este probabil că va da re tate şi mai bune.

însă cu toate aceste medicamente, precum şi cu toate rezult încurajatoare obţinute prin emanaţiunile de radium, nu se cunc

pînă acum nici un caz care să se fi vindecat complet prin aceste medicamente.

Vindecările de lepră care s-au constatat şi la care reacţiunile de specificitate au dat un rezultat negativ nu au fost obţinute prin medicamente, ci s-au produs singure, fără medicamente. Am văzut doi asemenea indivizi care au fost leproşi, au trăit în condiţiuni igienice, s-au îngrijit bine şi astăzi, după 20—30 de ani, nu mai au decît resturile boalei, iar de mulţi ani nu au mai avut nici o nouă manifestaţiune de simptome ; aceşti indivizi nici nu au mai dat reacţiunile pozitive de lepră pe care le-am observat la toţi leproşii activi. Am putut deci declara că lepra se poate vindeca şi prin această declaraţiune am putut sădi în inima tuturor acestor nenorociţi speranţa că evitînd toate cauzele (excese) care redeşteaptă lepra, ducînd o viaţă liniştită şi igienică, şi ei au speranţa de a se vindeca.

Acestea sînt pe scurt rezultatele Conferinţei de la Bergen. Ea a adus pe de o parte probe noi pentru infecţiozitatea leprei, pentru importanţa izolării leproşilor ca mijlocul cel mai eficace pentru stingerea boalei, la care însă trebuie adăugată izolarea prin azile şi ridicarea stării igienice a ţării bîntuite; de altă parte, conferinţa s-a convins, graţie reacţiunilor de specificitate, de posibilitatea unei complete vindecări a acestei boale teribile.

DESPRE O EPIDEMIE PRODUSĂ DE BACILUL „TIFI MURIUM"

La 14 mai a.c, M. C. ne-a invitat să studiem o epidemie care s
declarase în familia sa, cîteva zile după ce mînuise şi răspîndise î
casa sa culturi de *tifi murium* întinse pe pîine, spre a omorî şoarec
O parte din cultură a fost dată unui locatar al casei. Aceste persoar
nu şi-au dezinfectat mîinile după ce au manipulat culturile.. Două zi
după această manipulare dl. şi d-na C. au cefalee, limba sabural
greaţă, gastralgie, diaree şi febră.

A doua zi trei copii, bucătăreasa, soţul bucătăresei şi soţia loc
tarului care răspîndise cultura la el, se îmbolnăvesc cu acelea
simptome.

In aceeaşi zi d-na şi dl. C. se restabilesc, pe cînd la copilul c
dintîi atins, febra creşte pînă la 40°, transpiră, limba este încărcat
apare o rozeolă pe abdomen, cefaleea se intensifică, apoi apare puţ
delir şi diaree cu gastralgie şi enteralgie.

întreaga familie, cu excepţia unui om de serviciu sosit cu două z
după răspîndirea culturii, s-a îmbolnăvit deci aproape simultan şi
aceleaşi simptome. Persoanele cele mai grav atinse, băieţelul, bucăt
reasa şi soţul ei, s-au însănătoşit după 4—8 zile de boală.

întrucît familia mîncase peşte — care de altfel era foarte proaspăt
chiar în ziua în care se răspîndise cultura, s-a crezut pentru moment
este vorba de o intoxicaţie alimentară. Totuşi ancheta noastră a s
bilit că mai multe persoane care mîncaseră din acelaşi peşte au răm
sănătoase, iar altele care nu mîncaseră, însă care manipulaseră cul
rile de bacilul *tifi murium,* s-au îmbolnăvit. Se poate deci exclu
intoxicaţia prin peşte.

Am adunat restul de culturi şi am luat sîngele de la două persoane bolnave, iar dejecţiunile şi urina de la trei.

Sîngele a fost utilizat pentru încercări de aglutinare şi de fixare a complementului. Aglutinarea sîngelui cu bacilul tifusului şoarecilor şi chiar cu bacilul identic cultivat din sîngele unuia dintre bolnavi, a dat un rezultat puţin satisfăcător, neaglutinînd decît în titru de 1 : 50.

De asemenea, serul sîngelui întrebuinţat ca anticorp şi un extract de bacii *tifi murium* şi de paratifus B nu au dat o deviere completă.

într-unui din cazuri, sîngele a dat o cultură pură a unui microb din grupul paratific B. Dejecţiunile au dat, după izolare pe geloză cu malahit şi pe Drigalski, un microb prezentînd toate caracterele aceluiaşi grup (pe lapte, Barsikov, Loffler etc).

Se poate presupune că în aceste cazuri foarte uşoare, organismul bolnavilor, deşi conţine un microb din grupul paratifusului B, nu era destul de modificat pentru ca sîngele lor să includă o cantitate notabilă de anticorpi şi de aglutinine.

într-adevăr, microbul cultivat din sîngele, din urinile şi din dejecţiunile bolnavilor a fost aglutinat: 1° cu titrul de 1 : 2000, de un ser paratific B cuiitrul de 1 : 10 000 şi 2° cu titrul de 1 : 5000 cu un alt ser preparat cu bacilul *tifi murium* avînd titrul de 1 : 6000 pînă la 1 : 10 000. Serul acesta din urmă nu produce aglutinarea bacilului paratific B decît cu 1 : 2000.

Aceste cercetări dovedesc în mod neîndoios că este vorba în cazul nostru, de o infecţie prin *tifi murium,* deoarece numai persoanele care au atins culturile de aceşti microbi s-au îmbolnăvit.

Cum însă Loffler şi alţii susţin că nu sînt bine stabilite cazurile descrise pînă azi de transmisiune ale bacilului *tifi murium,* a trebuit să căutăm alte dovezi pentru a stabili această posibilitate din punct de vedere bacteriologic, care are oarecare importanţă practică.

Iată rezultatele acestor cercetări : se amestecă în mîncarea a 6 şoareci dejecţiuni, urină şi sînge de la bolnavi. Şoarecii mor după 3—8 zile şi culturile din organele lor dau acelaşi microb din grupul paratificului B.

Se amestecă în hrana a 5 şoareci culturi obţinute din sîngele bolnavilor, şi în aceea a altor 5 şoareci, culturi izolate şi dejecţiuni de la aceiaşi bolnavi : animalele mor toate între 6—10 zile, cu leziuni de tifus murin. Se obţine acelaşi rezultat cu bacilul *tifi murium* şi cu microbii provenind de la şoarecii injectaţi pe cale subcutană.

O experienţă de control făcută cu trei culturi de paratifus B de diferite provenienţe dă un rezultat cu totul diferit: dintre 10 şoareci

cărora li s-a dat să absoarbă în hrana lor paratificul B, unul singur sucombă a zecea zi. Printre 6 şoareci infectaţi pe cale subcutanată cu paratificul B, 4 mor a doua zi şi un altul a şasea zi, prezentînd leziunile cunoscute.

O altă serie de cercetări comparative s-a referit la caracterele morfologice ale microbului izolat de la bolnavi.

Prin metoda lui Loffler şi Zetthow, am examinat paralel bacilul paratific B din şase provenienţe diferite (originare de la Institutul maladiilor infecţioase din Berlin), bacilul tifusului şoarecilor şi bacilul izola de la bolnavi.

Toate preparatele paratificului B arată cili lungi ondulaţi, adese în fascicule şi reţele, pe cînd bacilul *tifi murium,* precum şi bacilu izolat de la bolnavi, arată particularităţile descrise de unul din noi î 1908 *), la ultimul Congres de igienă de la Berlin şi anume, că cil acestor bacili sînt mult mai scurţi, mai rigizi, mai puţin ondulaţi, ma groşi, astfel încît este uşor să-i distingem de bacilii paratifusului B *Pare deci, că faţă de rezultatui anchetei şi cercetărilor noastre, nu m este permis a nega posibilitatea că bacilul* tifi murium *să poată produc in anumite cazuri, epidemii la om,*

~v^r«^ ^*bacmgrupei (ifus ,congresul de i9ienă din Berlin ,*
1908 (N.A;).

CORPUSCULII METACROMATICI AI BACILILOR ACIDOREZISTENȚI

Se știe de mult că în cazuri cronice, bacilii tuberculoși prezintă o stare granuloasă. Se poate obține această stare, conservînd sputele timp de mai multe săptămîni[1]).

In 1886 am descris granulații particulare ce se găsesc în culturi vechi de bacili[2]). Am pus în evidență aceste grăunțe printr-o ședere de mai multe zile în soluția Ehrlich, după ce ie-am decolorat puternic și colorat din nou în mod intens prin albastru de metilen. Prin acest procedeu, grăunțele rămîn roșii, pe cînd bastonașele sînt albastre sau violet palid. Aceste grăunțe sînt ovale sau rotunde, și de obicei, terminale. In figura ce însoțește textul se vede că aceste grăunțe pot depăși grosimea bacilului. Se găsesc de obicei la extremități și uneori unul sau două în mijlocul bastonașului. Pe alocuri aceste grăunțe se găsesc libere la extremitatea bastonașelor sau fără raport cu bacilii. în focare vechi tuberculoase care nu mai conțin bacili, totuși virulente, am găsit adesea aceste grăunțe acidorezistente.

Descrisesem grăunțe asemănătoare în lepră, al cărei bacii prezintă de obicei granulații analoge și pe care le colorasem prin metoda Gram, înlocuind violetul de gențiană prin acțiunea prelungită a safraninei anilinizate[3]). Cea mai mare parte a figurilor din monografia mea asupra histologiei leprei (1898) sînt colorate în acest mod (acțiunea prelungită a safraninei, anilinizată la 60° timp de 24—60 ore și iodo-iodurată mai multe minute, ulei de anilină, xilol). Aceste granulații se prezintă fie

"*) C o r n i l S ' ' r ° ™ de l'Anatomie, 1883 (NA)

in, 1878 (N.A.). 9 Lepm' LeP^onferenz, 1897 și monografia, Karger,

la extremitatea bacililor formînd ușoare îngroșări, ca în tuberculo atingînd însă un volum mai considerabil, fie la mijlocul bacililor u ascuțiți sau fuziformi, determinînd ușoara umflătură de la mijlo acestor bacili. Prin această metodă se reușește numai cu greu a se p în evidență granulațiile rezistente ale bacilului tuberculozei.

Aceleași granulații pot fi puse în evidență în bacilii leprei p diferitele metode întrebuințate pentru colorarea corpusculilor metac matiei.

în lepră este deci vorba de corpusculii metacromatici (Babeș-Ern pe care îi putem pune încă în evidență la acidorezistenți, prin met lui Ehrlich sau lui Ziehl, sau printr-o modificare a metodei lui Gr Sînt aceiași corpusculi ce se găsesc în mod izolat în leproame vechi în anumiți ganglioni în care ei pot atinge un volum mai mare.

Cu toate că acești corpusculi sînt mai puțin bine colorați în bac tuberculozei prin metodele destinate colorării corpusculilor metac matici decît în bacilii leprei, nu încape îndoială că este vorba de a leași formațiuni. Nu avem decît să comparăm o cultură a bacilu difteriei colorată în vederea corpusculilor metacromatici, pentru a convinge. în acești bacili reușim de asemenea să colorăm corpusc metacromatici prin metoda lui Gram. Rezultă de aci că corpusculii m cromatici ai bacililor acidorezistenți sînt mai acidorezistenți decît re bacilului și că ei reprezintă probabil părțile cele mai rezistente ale b lilor. Ei se colorează prin metoda lui Gram.

Se știa de asemenea că printr-o colorație intensă prin Gram, se colora în totalitatea lor bacilii leprei și acei ai tuberculozei.

Iată deci fapte ce erau cunoscute înainte de comunicarea Much[1]) asupra granulațiilor neacidorezistente ale bacilului tuber lozei. Se vede că însuși titlul comunicării lui Much pare a fi în c trazicere cu datele anterioare. însă studiind granulațiile gramofile bacilului tuberculozei printr-o colorație prelungită combinată cu Zi Și cu Gram, ne putem convinge cu ușurință că granulațiile lui Much colorează bine și cu metoda lui Ziehl.

în spute, în organele tuberculoșilor, făcînd preparate paralele Ziehl simplu, cu Gram, și cu Ziehl și Gram combinate, se vede că ba colorați cu Ziehl prezintă aceiași corpusculi metacromatici, dacă colorați sau cu Gram sau cu Ziehl în mod prelungit. în vechile fo tuberculoase, în vechile culturi sau spute, se constată de asemenea

[1]) Much, *Uber din granulăre, nach Ziehl nicht iärbbare Form der Tubercul virus,* Beitr. z. Klin. der Tuberculose, t. VIII, 1907, v. 1, p. 85, Centralbl. f. B t. XLIX, v. 3, feibr. 1909 (N.A.)..

acele granulații care iau Gram, iau de asemenea Ziehl, pe cînd restul bacilului devine din ce în ce mai palid ; pînă la urmă nu se mai colorează prin Ziehl, însă ia încă albastrul de metilen.

In acelaşi timp, granulațiile acidofile şi gramofile devin mai numeroase, însă mai tîrziu, granulațiile pierd încetul cu încetul acidorezistența lor, pe cînd gramofilia lor rezistă timp mai îndelungat.

Această ultimă calitate face utilă, în diagnosticul tuberculozei, colorația după metoda lui Much.

Această colorare prezintă totuşi mai multe inconveniente. Mai întîi sînt greu de comparat diferitele preparate colorate în moduri diferite, ginerea prelungită a preparatelor în soluția colorantă poate da naştere precipitatelor, care uneori sînt greu de eliminat de pe preparate. Pot să existe diferiți microbi sau produse nucleare şi altele, care să fie uşor confundate cu granulațiile de origine bacilară. Pentru a evita aceste inconveniente, am întrebuințat deci în cercetările mele, metoda Ziehl-Gram indicată mai sus[1]) : colorarea prin Ziehl, acid clorhidric sau acetic diluat, spălare radicală, colorare prelungită la 37° după Gram-Weigert, deshidratare prin anilină, xylol. Prin această metodă ne convingem uşor de semnificația corpusculilor gramofili. într-adevăr, cu această metodă găsim adesea între sau în jurul granulațiilor metacromatice trăsături roşii de unire, care ne dau întreaga certitudine că este vorba de fapt de resturi de bacili ai tuberculozei. *Prin această metodă se obțin preparate frumoase în care putem urmări pe acelaşi preparat leziunile țesuturilor, în raport cu diferitele modificări ale corpusculilor metacromatici şi ale bacililor tuberculozei, prcum şi granulațiile gramofile ale lui Much, care nu iau Ziehl.*

REZUMAT

1. Corpusculii metacromatici ai bacililor acidorezistenți adesea se colorează rău prin metodele clasice întrebuințate pentru colorarea corpusculilor metacromatici ai lui Babeş-Ernst.

2. *In bacilii proaspeți,* aceşti corpusculi se colorează bine cu metoda lui Ehrlich şi aceea a lui Ziehl, în acelaşi timp cu restul bacilului. La această epocă, colorarea prin safranina iodurată arată corpusculii în roşu închis şi bastonaşele în roz (mai ales în lepră). Colorarea rapidă prin Gram pune în evidență mai ales corpusculii, pe cînd Gramul prelungit colorează întreg bacilul. Prin metoda mea combinată (Ziehl-Gram-Weigert) corpusculii sînt colorați în albastru închis şi bastonaşele în roşu.

3. în *bacilii mai vechi* corpusculii se colorează bine prin Gram şi Ehrlich, iar restul, adesea prin culori simple. Prin colorația mea combinată, corpusculii se colorează în albastru, bacilii în roz palid.

4. *In culturile din focare foarte vechi,* se găsesc adesea toate tranzițiile între bacili şi corpusculi liberi. Aceştia din urmă se colorează cînd încă prin Ehrlich, cînd numai prin Gram prelungit (granulațiile lui Much). Tratînd preparatul prin procedeul meu combinat, vedem adesea lîngă corpusculii gramofili părți roze formînd trăsături de unire între corpusculi şi care ne dau întreaga certitudine că avem a face cu resturi de bacili şi în speță cu corpusculi metacromatici.

5. Deoarece există culturi vii şi focare încă virulente, în care nu găsim decît aceşti corpusculi, rezultă *că corpusculii metacromatici sînt părțile cele mai rezistente ale acestor bacili.*

[1]) **Fontes, *Chemische Natur der Tuberkelbazillen,* etc, Centralbl. f. Bakt., 1907, t. XLIX, v. 1, p. 85 ; descrie de asemenea o metodă combinată de Ziehl cu Gram, 4ar mai puțin intensă şi avînd un alt scop (N.A.).**

/TRATATUL DESPRE TURBARE"

ANATOMIA PATOLOGICĂ A TURBĂRII

CAPITOLUL IX

1. Leziunile macrois>copice la om ; 2. Leziunile macroscopice la cîine şi la alte animale ,• 3. Leziunile fine. Leziuni fine ale sistemului nervos, ale glandelor salivare, ale pancreasului şi ale capsulelor suprarenale, ale bulbului ocular, ale cicatrice! muşcăturii, ale sîngelui, ale sistemului hematopoietic, ale tubului digestiv, ale aparatului respirator, ale sistemului urogenital. Modificări chimice ale lichidelor şi ale ţesuturilor.

1. LEZIUNILE MACROSCOPICE ÎN TURBAREA OMULUI

S-au căutat mult timp leziuni specifice în turbare ; am văzut că s-au privit ca atare anumite vezicule sublinguale *[les iysses),* în timp ce autori foarte conştiincioşi n-au remarcat nimic particular în regiunile unde ar trebui să se afle aceste vezicule. S-a constatat o dilataţie a venelor de la rădăcina limbii, cîteodată o iritaţiune la intrarea canalelor glandelor salivare, dar aceste semne n-au nimic caracteristic. In sfîrşit, Mead şi apoi Van Swieten au constatat ca regulă generală că nu găsim la autopsie nici un semn particular în turbare. „Verum *aperta aliquotus cadavera hydrouhoborum, nulla infiammationis signa dedisse etiam legitur; celeberrimus Maedies*

***) Trăite de la Rage.**

pariter iatetur, quod in tali cadavere, in capite, fauciabus *pecto et ventricule nihii insoliţi invenit" ').*

De obicei se găsesc leziuni de asfixie mai mult sau mai pu pronunţate. Totuşi, în urma a numeroase autopsii de turbaţi, am gă leziuni demne de a fi relevate şi care nu pot fi atribuite unei simp asfixii.

Rezultatele autopsiei sînt diferite, după forma maladiei.

Jn forma furioasă, la persoanele moarte într-un acces de fur se găseşte cîteodată o congestie a feţei, cîteodată chiar însoţită mici echimoze. Le-am mai descris de asemenea şi pe conjunctiv Se văd adesea bose sanguine destul de considerabile, pe diferite pă ale corpului, la mîini, la cap ; acestea sînt semne de căzătură s violenţe la care s-au dedat bolnavii. Plăgile prin muşcătură sînt obicei cicatrizate şi nu prezintă nimic anormal, nici un semn de iri ţiune la nivelul cicatricelor ; singure, rănile produse de lup răm adesea deschise, uneori supurînde sau gangrenate ; găsim adesea s rîmături osoase.

Fracturile osoase superficiale sînt frecvente; în două cazuri constatat o fractură a osului craniului. Intr-unul din aceste cazu fractura a fost consolidată ; se observă la nivelul regiunii tempor drepte o perforaţie cu marginile tocite de un proces de reparaţ asemănătoare cu o rană produsă de o armă de foc. Adesea se găs lambouri formate din ţesuturi superficiale şi profunde pe cale de ci trizare ; pielea capului mai ales este adesea ridicată în plăci lar lăsînd gol periostul acoperit ,de muguri cărnoşi.

Preparînd nervii regiunii muşcate, nu am găsit nimic anorm Nervii se găsesc adesea înecaţi într-un ţesut hiperemiat, injectat edemaţiat, prezentînd rar în vecinătatea rănii mici echimoze. 3 cazuri, nervii regiunii muşcate nu au fost virulenţi; într-un caz, gemenul rupt de dinţii lupului turbat a fost găsit virulent.

Cadavrul este de obicei puţin modificat, totuşi se observă cî odată o oarecare redoare musculară, muşchii fiind hiperemiaţi, liv Şi dînd impresia că ai lîn faţa ta cadavrul unuia ce a sucombat tetanos, de o meningită, sau de o rnoarte violentă prin traumati sau prin asfixie. Pupilele sînt adesea inegal dilatate, conjunctiv adesea injectate ; organele genitale adesea turgescente, penisul m ales se găseşte adesea în semierecţie, prezentînd, ca în majorita bolilor infecţioase acute sau în asfixie, o scurgere de cîteva picăt <ie spermă ; testiculele, la fel, sînt de obicei turgescente.

***) Boerhaave, corn., t. III, p. 562 (N.A.).**

Capuî-creieruL Deschizînd cavitatea craniană se observă că diploia osului bolţii craniene este congestionată ; în majoritatea cazurilor, creierul este turgescent, tumefiat, greu, acoperit de meninge a căror reţea vasculară este extrem de roşie, hiperemiată. Vasele meningelor sînt congestionate ca într-o meningită.

S-a căutat puroi, dar nu s-a găsit niciodată în turbare. Meningele sînt umede, ca şi cînd ar fi infiltrate de o substanţă puţin gelatinoasă, incoloră. Nu este rar să se găsească pete hemoragice mici sau destul de întinse, în diferite părţi ale meningelor, mai rar la convexitate, mai adesea în părţile posterioare, pe protuberantă, pe bulb, pe creierul mic sau pe lobul occipital. Circumvoluţiunile sînt aplatisate şi şanţurile dispărute (sub efectul creşterii presiunii intracerebrale.

Ridicînd creierul, se găseşte la baza craniului o cantitate de lichid sanguinolent, creierul este mai umed, mai moale, mai plastic; substanţa corticală ca şi substanţa albă sînt tumefiate, substanţa corticală este cenuşie-roză ; substanţa albă este pătată cu puncte sanguine şi cîteodată ea prezintă foarte mici echimoze ; ventriculii conţin puţin lichid, ependimul fiind de obicei într-o stare de {ramolisment. Nu este rar să se găsească în diferitele părţi ale creierului regiuni mai injectate şi focare puţin ramolite sau edemaţiate. Se observă de asemenea mici echimoze, cîteodată la nivelul planşeului celui de-al patrulea ventricul, cîteodată la nivelul celor laterale ; acest planşeu este adesea locul unei hiperemii remarcabile, a unei tumefacţiuni şi a unor mici hemoragii de-abia vizibile.

Măduva. Părţile centrale ale măduvei spinării, mai ales substanţa coarnelor anterioare şi a regiunii din jurul canalului central sînt de obicei puţin ramolite, puţin hiperemiate şi adesea pătate de mici hemoragii. O hemoragie uneori îndeajuns de abundentă între dura-mater şi pia-mater a regiunii lombare se întîlneşte destul de frecvent. Ea se infiltrează uneori în pia-mater a acestei regiuni, totdeauna foarte hiperemiată. Un uşor edem al măduvei este aici aproape caracteristic ; găsim şi o hiperemie a părţilor centrale ale coarnelor anterioare, la fel ca la meninge.

Simpaticul şi ganglionii săi, ganglionii spinali, frenicul şi pneumogastricul sînt în aceeaşi măsură de congestionaţi, uneori edemaţiaţi şi uşor tumefiaţi. Wagner, Krukenberg, Brouardei, presupun că congestia encefalului nu este decît o consecinţă a asfixiei.

Este totuşi uşor de constatat că ei s-au înşelat • niciodată asfixia nu produce această stare de hiperemie activă, de turgescenţă, de presiune intracerebrală ; ea nu este niciodată, ca în cea mai mare

parte din cazurile de turbare, însoţită de focare de ramolisment, mai mult sau mai puţin localizate la nivelul planşeului sau a substanţei cenuşii a măduvei.

In două cazuri de turbare paralitică observate, leziunile au fost puţin diferite, căci hiperemia şi turgescenţă creierului erau mult mai puţin accentuate : în timp ce leziunile medulare erau mai pronunţate, ramolismentul era mai curînd edematos, însoţit de pigmentarea meningelor; la secţionarea măduvei la nivelul umflăturii lombare substanţa medulară hernia şi se revărsa; substanţa albă era albicioasă şi gelatinoasă, substanţa cenuşie foarte hiperemiată şi ramolită.

Tubul digestiv. Faringele este totdeauna foarte congestionat eu am găsit în el adesea mici hemoragii, mai ales la nivelul glotei înţelegem pînă la un anumit punct descripţia lui Aromatorius care considera aceste hemoragii ca originea leziunii de turbare. N putem nega în turbare această congestie, această tumefacţiune adese remarcabilă în fundul gîtului şi a părţii profunde a faringelu Boerhaave şi Van Swieten au descris chiar producţiun pseudomembranoase ale faringelui. Am constatat eu însumi aces false membrane produse prin mucozităţi îngroşate şi vîscoase.

Glandele salivare sînt modificate în majoritatea cazurilor, adese sînt foarte congestionate. Aici am văzut hemoragii mai mult sau m puţin întinse.

Aceste sufuziuni sanguine explică descripţia lui Menetrio care a văzut aceste glande aproape negre.

Congestia şi tumefacţia faringeană se continuă pe partea sup rioară a esofagului.

Stomacul, contractat de obicei, prezintă o mucoasă injectată roz cenuşie, tumefiată, ramolită, prezentînd adesea mici echimoze şi e ziuni hemoragice. Această hiperemie se continuă în duoden cu tum facţia aparatului limfatic. Stomacul este de obicei gol, mucoasa ac perită de obicei de o secreţie vîscoasă, cîteodată sanguinolentă.

Intestinele sînt mai ales contractate, conţiriînd puţine mate fecale, pe alocuri mucoasa hiperemică ; se remarcă adesea o uşoa Uimefacţie a aparatului folicular.

Ficatul este adesea puţin hipertrofiat, de o coloraţiune mai ro decît de obicei. La secţiune, el sîngerează abundent şi ţesutul inter ţial se înroşeşte.

Vezicula biliară este plină cu bilă de culoare închisă.

Pancreasul este cîteodată tumefiat, ramolit, hiperemiat, cîteodată mai umed.

Aparatul respirator. Mucoasa pituitară este congestionată, uneori edemaţiată, într-un caz cu mici echimoze.

Mucoasa laringelui, mai ales în părţile posterioare la nivelul coardelor vocale, este puţin congestionată şi căile aeriene conţin adesea o mare cantitate de substanţă spumoasă ; cîteodată se constată o stare catarală ; mucoasele traheale şi bronhice sînt în acest caz tumefiate, ramolite, roşii şi acoperite de mucozităţi. Plămînii sînt umflaţi, foarte congestionaţi la bază ; adesea ei prezintă aici o consistenţă gelatinoasă, în general, la secţiunea plămînilor (mai ales în părţile posterioare) se găseşte o mare cantitate de lichid spumos. în părţile declive, acest lichid mai sanguinolent conţine puţin aer ; adesea în ţesutul hiperemiat se găsesc zone rău limitate de hemoragie. Este vorba deci de o dilataţiune pronunţată a alveolelor, însoţită uneori de emfizem interstiţial, care se poate întinde la ţesutul celular al mediastinului şi să devină subcutanat. După mine, leziunile cele mai importante sînt edemul pronunţat pulmonar, sau edemul mai puţin pronunţat, combinat cu o mare hiperemie şi hemoragie a părţilor inferioare şi posterioare ale plămînului. Acest edem este de obicei însoţit de un mare număr de pneumococi.

Alte organe. Leziunile *aparatului circulator* au fost puţin descrise pînă în prezent.

Inima este flască, de multe ori în diastolă. Muşchiul, palid, brun, cîteodată marmorat ; pericardul este puţin tumefiat, congestionat şi gelatinos, prezentînd uneori mici echimoze. în sîngele inimii, departe de a fi totdeauna lichid, găsim deseori chiaguri mari.

Nimic de notat în ceea ce priveşte vasele mari. *Ganglionii limfatici* sînt tumefiaţi, mai ales la copil.

Am găsit cîteodată o puternică tumefacţie a *ganglionilor* de partea muşcăturii. în regiunea axilară, de exemplu, ganglionii depăşesc cîteodată mărimea unui bob de fasole ; ei au o consistenţă moale şi sînt injectaţi. într-un caz am putut constata tuberculoză ganglionară numai de partea muşcăturii.

în unele cazuri, la copil şi la cîine, toţi ganglionii gîtului şi mezenterului sînt la fel de tumefiaţi.

Găsim adesea o uşoară hipertrofie a aparatului folicular limfatic, mai ales la copiii morţi de turbare.

Splina prezintă uneori o tumefacţiune foliculară şi hiperemie ; pulpa este puţin ramolită. Organul este adesea străbătut de granula-

ţiuni mici galbene, care nu sînt decît foliculi în degenerescentă. I alte cazuri, această degenerescentă este mai difuză.

Capsulele suprarenale sînt uneori mai suculente ; substanţa cor ticală este galbenă palid şi puţin transparentă ; substanţa neagră, bin pronunţată, ca şi substanţa albă medulară, au fost găsite, în anumit cazuri, gelatinoase şi hiperemice.

Rinichii sînt de obicei uşor tumefiaţi, ; capsula se detaşează uşo suprafaţa este de culoare brună-violacee, cianozată ca în cazuril de asfixie. Cîteodată pe un fond cenuşiu-gălbui se observă o marmo rare produsă de o fină reţea vasculară. Suprafaţa este netedă ; uneo mai fragilă, mai umedă, puţin mai palidă decît piramidele, cu cîtev vase congestionate. Rinichii se prezintă deci cianozaţi şi în acela timp ca într-o maladie infecţioasă sau ca la începutul unei iritaţiu parenchimatoase sau interstiţiale.

In *vezică,* se găseşte urină diluată, adesea aproape decolorat limpede ; mucoasa este puţin congestionată ca şi cea a ureterului, *veziculelor seminale* şi a *prostatei.*

Testiculele sînt adesea turgescente, parenchimul este reliefa la secţiune, el este foarte congestionat, de o coloraţiune roşie-gălbui Epididimul este de asemenea hiperemiat. In cazurile de turbare par litică aceste organe sînt de obicei flasce şi palide.

La femeie, există deseori hiperemia şi turgescenţă vulvei şi vaginului. Mucoasa uterului este uneori tumefiată, ramolită, hiper mică sau hemoragică, în cavitatea uterului şi în cea a trompelo găsim uneori sînge sau mucus sanguinolent.

2. LEZIUNI MACROSCOPICE LA CÎINE

Nocard distinge: 1) leziunile diseminate, mai curînd *acceso* variabile după forma evolutivă a boalei şi după specia anima 2) leziunile *speciale* ce-şi au sediul în centrii nervoşi şi în gland salivare. Noi nu putem accepta această diviziune, căci, pe de o par găsim adesea virulenţă în alte organe decît în cele citate de Nocar *Şi,* pe de altă parte, am găsit leziuni în organele ce nu sînt virulen

Putem divide leziunile după speciile animale şi după perioa boalei. Leziunile carnivorelor se disting în general de cele ale rume toarelor şl de ale altor animale. în turbarea furioasă, leziunile vascul Şi asfixiile predomină, în timp ce în forma paralitică găsim mai a degenerescente.

La carnivore trebuie notată întîi o slăbiciune extraordinară, o stare de nepăsare şi de murdărie, însoţite adesea de leziuni traumatice.

Meningele, creierul, măduva sînt totdeauna foarte hiperemiate ? uneori cu mici hemoragii meningee, mai ales la nivelul bulbului şi în partea lombară a măduvei.

Lichidul cefalorahidian este limpede şi ependimul este adesea ramolit. Substanţa cenuşie a bulbului şi a măduvei este hiperemiată şi ramolită. La cîine, ca şi la om, se găsesc adesea părţi unde ramolismentul este mai pronunţat, cu hemoragie în jurul canalului central ; în coarnele anterioare, se observă focare de mielită pronunţată, de unde pornesc cîteodată degenerescente ascendente care se propagă în cordonul lui Burdach sau spre periferia măduvei.

Mucoasele sînt tumefiate şi hiperemiate. Mucoasa gurii acoperită de o secreţie cenuşie, murdară, puţin aderentă, datorită în mare parte prafului, pămîntului; este uscată, roşie închis, acoperită de eroziuni, de zgîrieturi şi cu mici pierderi de substanţă.

Mucoasa faringelui, glotei, a părţii superioare a esofagului, sînt îngroşate, acoperite de mucozităţi vîscoase.

Glandele salivare sînt de obicei turgescente, hiperemiate, înconjurate de ţesut conjunctiv edemaţiat, hiperemie ; cîteodată prezintă echimoze sau o infiltraţie hemoragică.

Glandele sublinguale şi submaxilare sînt aproape totdeauna mai modificate decît parotidele.

Stomacul este contractat şi gol. Uneori conţine şi corpi străini ; bucăţi de lemn, de pămînt, pietricele, paie, păr, iarbă, cîrpe. Mucoasa tumefiată, hiperemiată, adesea echimotică, acoperită de un mucus brun închis, sanguinolent, vîseos.

Intestinul este gol şi retractat, cuprinzînd uneori corpuri străine. Mucoasa sa este în aceeaşi stare de iritaţiune ca cea a stomacului.

Ficatul este de obicei tumefiat şi hiperemiat; splina este de obicei puţin tumefiată, ramolită şi hiperemiată, prezentînd în anumite cazuri foliculii tumefiaţi.

Pancreasul este hiperemiat, chiar echimotic ; el este tumefiat, edemaţiat şi ramolit.

Peritoneul este congestionat şi uneori echimotic.

Mucoasa căilor respiratorii este tumefiată şi acoperită de un lichid spumos abundent. Plămînii sînt umflaţi şi edemaţiaţi, părţile posterioare marginale cîteodată hiperemice, cîteodată atelectazice.

Inima este de obicei flască, sîngele negru şi coagulat.

Pe pleură şi pe peritoneu, la baza inimii, se observă adesea mic echimoze, ca în asfixie.

Rinichii sînt tumefiaţi, suprafaţa este cianozată sau prezintă u fond palid foarte injectat; substanţa corticală este de obicei ma umedă şi mai palidă ca piramidele. Urina conţine în general zahă albumină şi cilindri.

Testiculele sînt adesea turgescente ; mucoasa genitală şi cea vezicii congestionate.

Aceleaşi leziuni aproape, se observă la lupi şi la pisici.

La cal, Nocard remarcă mai ales congestie şi edem al fari gelui şi laringelui. Stomacul şi intestinul subţire sînt aproape goal cu mucoasele echimotice, brune, şi conţin adesea corpuri străine. găsesc aceleaşi caractere de iritaţie în intestinul gros. La rumegătoar congestia meningelor este mai puţin pronunţată.

Nocard descrie la rumegătoare următoarele leziuni:

Rumenul, destins de către gaze conţine alimente uscate ; foios conţine de asemenea mase întărite ; rînza şi intestinul sînt goale ; mai adesea, mucoasa este congestionată şi echimotică. Rinichii s puţin sau de loc alteraţi, urina pare în toate cazurile să conţină zah din abundenţă (Percher, Rabieaux şi Nicolas).

Se observă, în sfîrşit, aceleaşi leziuni şi la căpriori.

3. LEZIUNI FINE

Leziuni fine ale glandelor salivare [1]. Glandele salivare prezin în turbarea elinilor leziuni foarte variate. în unele cazuri nu se găs în parotidă nici leziuni macroscopice, nici leziuni microscopice. Eu am remarcat atunci decît o hiperemie adesea însoţită de tumefie celulelor epiteliale ; aceste celule conţin o anumită cantitate de g simi ; celulele perivasculare fixe sînt puţin tumefiate şi conţin asemenea o cantitate de granulaţii grăsoase. Acinii glandei sînt ade dilataţi, protoplasma este clară, vacuolară ; nucleul nu prezintă o particularitate. în lumenul veziculelor se găseşte un lichid ce ţine corpusculi mici, rotunzi sau alungiţi, hialini, de diferite mări unii abia vizibili cu imersia, coloraţi în violet cu Mann şi în vi palid cu hematoxilină-eozină; ei au cîteodată vacuole mici şi corpusculi bazofili şi se aseamănă deci cu corpusculii lui Negri.

în alte cazuri, se găseşte o degenerescentă gravă a celulelor g dulare şi o intensă proliferare a ţesutului interstiţial.

[1] **Babeş V., Ionesco M.,** ***Lesions rabiques des glandes salivaires e pancreas,*** **C. R. de la Soc. de Biol., 1909, t. 66, p. 137 (N.A.).**

D-şoara Ştefănescu[1]) a găsit într-un caz la cîine asemenea corpusculi în protoplasma celulelor glandulare, unde sînt mult mai rari decît în lumenul veziculelor.

Conductele excretoare sînt dilatate, epiteliul lor este cîteodată comprimat sau proliferat, lumenul umplut de o substanţă albuminoasă colorată în violet palid cu hematoxilină-eozină ; ele au un aspect vitros. In lumenul lor se găsesc totdeauna corpusculi mult mai mari decît corpusculii lui Negri, alungiţi sau rotunzi, coloraţi în violet palid, avînd un fel de capsulă fină, mai întunecată, cu mici nodozităţi.

In alte cazuri, glanda, mai ales cea submaxilară, este mult mai modificată; leziunile histologice sînt foarte pronunţate. Elsenberg[2]) descrie în aceste cazuri o proliferare celulară abundentă şi a ţesutului celular interstiţial. *In vecinătatea capilarelor* şi a filetelor nervoase, unii lobuli glandulari sînt invadaţi şi şterşi de cîte o infiltraţiune leucocitară ; celulele secretorii, mici, granuloase, conţin cîteodată mai mulţi nuclei. Celulele semilunare sînt hipertrofiate, granuloase. Acinii înconjuraţi de leucocite emigrate, în degenerescentă granulo-grăsoasă.

Aceste leziunii nu constituie totuşi regula, cum pretinde Elsenberg.

Adesea aceste glande nu conţin decît puţin ţesut embrionar de-a lungul vaselor dilatate; endoteliul şi celulele fixe ale pereţilor vasculari sînt tumefiate şi adesea infiltrate cu grăsime.

Se găseşte adesea o infiltraţie edematoasă a ţesutului interstiţial, cu proliferarea celulelor fixe ; mai rar o invaziune leucocitară în ţesutul glandular.

Eu am văzut în preparatele de submaxilară colorate prin procedeul Mann, într-un caz de turbare la un copil, o infiltraţie embrionară destul de pronunţată în jurul vaselor şi conductelor secretorii. Această infiltraţiune era formată mai ales de fibroblaste, de celule cu prelungiri, de limfocite şi de poliblaste. Se putea vedea în plus o tumefiere a celulelor endoteliale. Unii ganglioni nervoşi mici prezentau semne particulare de iritaţie şi degenerescentă.

în unii acini, lumenul era înlocuit cu o serie de vacuole mici, confluente. Aceste porţiuni glandulare cu granulaţii roşii formau cea

de Bilţi^iloTfRA) Corpuscules de ^ *les glandes salivaires,* **Societe**

p. 225 (N.A). Lenscnen, **Centralbl. fur die mediz. Wissensch., 1881,**

mai mare parte a glandei. Pe alocuri, aceste granulaţiuni lips complet în canaliculi. Epiteliul era bine conservat, lumenul cîteod dilatat, conţinînd corpusculi particulari. Aceşti corpusculi rotu mai mici sau mai mari decît globulele roşii, se găsesc înecaţi în sa sau fixaţi de celulele glandulare. Adesea aceşti corpusculi sînt n gulaţi, confluenţi, periferia lor fiind mai bine colorată decît centr ei sînt coloraţi în roşu clar.

Ar fi prematur să ne pronunţăm asupra semnificaţiei ace ^granulaţiuni, ca şi asupra celei a granulaţiilor asemănătoare corpu lilor lui Negri, care se întîlnesc cîteodată în celulele glandulare in lumenul glandei.

Pancreas. Acest organ se comportă în turbare aproape ca şi g dele salivare ; partea glandulară este abia modificată. Se cons cîteodată o dilatare a lumenului canalului, ca şi a', canaliculelor lumen se vede o substanţă omogenă sau hialină. Insulele lui gerhans sînt bine conservate, ţesutul interstiţial adesea hiperer endoteliul vaselor ca şi celulele peretelui vascular sînt tumefiat conţin adesea grăsime. Ţesutul interstiţial conţine pe alocuri embrionar format din mici celule rotunde, cu nucleu vezicular, protoplasma spumoasă sau care conţine grăsime ; rareori se gă polinucleare. în unele cazuri acest ţesut formează pe alocuri no mici în jurul vaselor în proliferare.

Capsulele suprarenale arată în general o dispoziţie destul de di a grăsimii în substanţa corticală ; totuşi sînt cazuri unde grăs este limitată la stratul glomerular, şi de asemenea deseori, la st reticulat. Stratul glomerular este adesea puţin proliferat, celulele dulare mai numeroase şi nucleii mai întunecaţi. Grăsimea în subs xeticulată înlocuieşte adesea toată protoplasma celulei; în stra uiai profunde, ea este înlocuită de pigment. în mijlocul substanţei ticale, se găsesc noduli embrionari mai ales de-a lungul vaselor ; mai curînd celule fixe cu nuclei rotunzi sau prelungiţi, ce se g destul de des în cariochineză.

Vasele mici ale acestei regiuni sînt de asemenea prolifera adesea obliterate de mase celulare de origine endotelială şi ma de fibrină sau de leucocite. în celulele endoteliale se găsesc cîte corpusculi hialini asemănători corpusculilor lui Negri.

Substanţa medulară este de obicei puţin modificată. Sînt cazuri în care şi ea conţine noduli embrionari în jurul vaselor s jurul unor celule nervoase.

Da Costa[1]) a găsit de două ori la cobai în celulele medulare ale organului corpusculi ce prezentau anumite caractere ale corpusculilor lui Negri, colorabile în roşu prin metoda Mann şi care conţineau vacuole.

Marinescu[2]) a descris în ultima vreme un caz în care substanţa medulară a fost invadată de un ţesut embrionar ce conţinea numeroase celule nervoase. Unele din acestea prezentau corpusculi ai lui Negri.

în alte cazuri, capsula suprarenală este mai puţin alterată şi conţine foarte puţine celule nervoase şi nu conţine corpusculii lui Negri. Ea nu prezintă decît o mică proliferare în substanţă medulară şi urme de inflamaţie la limita substanţei corticale. Se poate vedea, de-a lungul vaselor, o cantitate de celule mici embrionare, de natură leucocitară.

Sînge şi vase. Am semnalat în 1887[3]) leucocitoza cu polinucleare a sîngelui cîinilor turbaţi, constatînd chiar apariţia precoce a acestui fenomen.

Courmont şi Lesieur[4]) semnalează de asemenea această hiperleucocitoză cu polinucleare.

Aceşti autori au găsit mai ales hiperleucocitoză în perioada terminală ; ea poate lipsi la iepuri şi cobai. După ei, această polinucleoză ar apare în acelaşi timp cu simptomele nervoase şi ar creşte progresiv pînă la moarte. Acumularea leucocitelor pe care am descris-o, în vasele centrilor nervoşi apărea cu o zi sau mai multe înaintea acestor simptome. JDupă Courmont şi Lesieur, la cîine, numărul polinuclearelor normale este de 69%, în timp ce în turbare ar fi de 93%; la iepure, polinuclearele se ridică de la 45% la 94% ; la cobai, în loc de 50% ele se ridică la 78%.

Sîngele ia o culoare întunecată ; el este difluent. Analiza lui chimică nu arată nimic particular. Ragsky, în 1843, dă următoarele cifre la 1000 g : ser, 735 ; cheag, 292 ; apă, 769,6 ; fibrină, 4,8 ; hemoglobina, 133 ; albumină, 80,2 ? substanţe extractive, 12,4.

Udrasisky, examinînd diferitele ţesuturi în turbare, găseşte că conţinutul în apă al sistemului nervos este mai mare decît în stare normală. Acest fapt nu ar fi surprinzător, avînd în vedere edemul şi hiperemia meningelor şi substanţei cerebrale. Eu am semnalat în vasele mici (mai ales în cele din organele modificate de turbare) o prolife-

[1]) **Da Costa, Societe des nat. portug., janvier 1908 (N.A.).**
[2]) **Marinescu, Comptes rendus de la Societe de Biol., 1909, martie (N.A.).**
[3]) **Babeş, Virchow's Archiv, 1887, t. 100 (N.A.).**
[4]) **Courmont et Lesieur, Comptes rendus de la Societe de Biologie, 1901, p. 98 ; Compt. rend. de lAcad. des Sciences, 1898, seance du 15 novembre (N.A.).**

rare a pereţilor pe socoteala celulelor endoteliale, infiltrarea acesto pereţi cu picături mici de grăsime, mase omogene, hialine şi vitroase Aceste produse înlocuiesc adesea sîngele vaselor, se infiltrează cîte odată în pereţii lor sub forma de globule, semănînd pe alocuri c corpusculii lui Negri.

Am descris apoi creşterea numărului leucocitelor, mai ales a polinuclearelor, producînd adesea o tromboză, o obliterare totală sa parţială a vaselor.

Aceste leziuni sînt precoce. Această mare proliferare a pereţilo vasculari, însoţită de o proliferare a ţesutului perivascular, poate întîlnită o zi sau două înaintea .apariţiei simptomelor ; ea este prin manifestare microscopică a turbării.

în vase, mai ales în cele din centrii nervoşi, trebuie semnala prezenţa celulelor, probabil leucocite, al căror nucleu a suferit o mod ficare particulară.

Ele seamănă cu piroplasmeje şi amintesc figura formată de do pere unite prin tija lor. în locul nucleilor, în celule se văd mu corpunsculi fuziformi sau ca boabele de ovăz (modificări care se găse cîteodată şi în alte maladii infecţioase grave şi acute). Aceiaşi corpu culi se găsesc de asemenea şi în ţesutul embrionar care înconju vasele. Trebuie semnalate în interiorul vaselor mici ale meningel alăturea de masele hialine :

1. Granulaţiuni fine, rotunde, izolate sau grupate, probabil natură albuminoasă, care se colorează prin Giemsa.

2. Granulaţiuni mai curînd colţuroase şi colorabile prin Ziehl un diametru de 1 \i aproximativ, ce se găsesc adesea în interio acestora vase. Hemoragiile centrilor nervoşi nu sînt de origine a xică, aşa cum pretind autorii, ci au ca origine aceste leziuni gra speciale, ale vaselor.

Vasele mari sînt, dimpotrivă, puţin modificate. Nu am p niciodată să găsesc proliferaţia venelor mari. Endocardul nu este el modificat.

Am semnalat în mai multe cazuri o subpericardită, adică o s hiperemică şi gelatinoasă a pericardului, prezentînd la microscop numai o hiperemie, dar o infiltraţiune embrionară mai mult sau puţin intensă, difuză sau localizată în focar, cu proliferaţia pereţ vasculari ; ea este uneori acompaniată de o obliterare a micilor ca prin trombusuri leucocitare. Stratul superficial al miocardului se zintă pe alocuri însămînţat de granulaţiuni de grosime foarte mi cestul miocardului este rar alterat. Se constată uneori aceeaşi infi

ţiune grăsoasă, fină, a diferitelor fascicule musculare aparţinînd sistemului lui Hiss. Slăbirea inimii, aşa de frecventă în turbare, este deci puţin justificată prin leziunile fine ale miocardului.

Nu putem totuşi subaprecia nici subpericardita, nici infiltraţiunea fină de grăsime, nici starea hiperemică, edemaţiată, nici creşterea densităţii muşchiului, pe care le-am constatat în turbare.

Leziunile iine ale musculaturii sînt puţin pronunţate. Majoritatea bolnavilor păstrează forţa lor musculară foarte mult timp ; paralizia terminală modifică puţin structura muşchiului ; nu am putut deci niciodată constata decît o proliferare a nucleilor sarcolemului în anumite părţi ca şi o proliferare moderată a pereţilor vaselor mici.

Leziunile nervilor. Vasele lor conţin un sînge mai bogat în leucocite. Micile filamente nervoase ale muşchilor şi a diferitelor organe nu arată leziuni apreciabile la microscop. Numai nervii de un calibru mai gros prezintă puţin edem, o proliferaţie a celulelor tecilor şi chiar a celulelor situate între fibre. Fibrele nervoase nu prezintă de obicei nici o leziune apreciabilă.

Sistemul limfatic. In majoritatea organelor nu găsim leziuni prea pronunţate ale acestui sistem. Numai organele modificate prin turbare prezintă cîteodată o dilataţie, o proliferaţie a sistemului lor limfatic, ce afectează rădăcinile şi micile vase care conţin o limfă mai bogată în leucocite. în anumite cazuri, totuşi, aparatul limfatic este mai alterat. Am putut urmări leziunile ce pornesc de la rana provocată de muşcătură; limfaticele erau înconjurate de ţesut edemaţiat şi proliferat; limfa pe care o conţineau avea o mare cantitate de celule-, endoteliile erau tumefiate, ganglionii limfatici epitrocleeni şi axilari tumefiaţi, înconjuraţi de un edem gălbui cu puncte hemoragice.

Celulele ce tapisează sinuozităţile erau mai ales umflate şi proliferate, protoplasma lor spumoasă conţinea adesea grăsime. Marea cantitate de grăsime conţinută în aceste celule proliferate trebuie să fie considerată ca un fenomen cu totul particular. Foliculii şi trabeculii limfatici nu conţin decît puţină grăsime ; în ei se găsesc celule limfatice adesea umflate şi figurile cariochinetice ale centrilor germinativi sînt rare. în unele regiuni, celulele şi mai ales nucleii sinuozităţilor sînt mai palizi şi prezintă semne de degenerescentă.

In ganglioni, leziunile cele mai accentuate sînt acelea ale vaselor ; acestea prezintă o proliferare a celulelor endoteliale, celule ce se transformă pe alocuri în celule cu nuclei mari la care nucleolul se distinge cu greu. O mare parte a vaselor sînt obliterate de către limfocite şi polinucleare. Aceeaşi obliterare celulară se observă la cele

mai multe limfatice. Ţesutul interstiţial al ganglionilor este edemaţiat; cîteodată edemul interesează nu numai ganglionii extremităţii muşcate, ci şi mulţi alţi ganglioni. In acest caz, toţi ganglionii prezintă aproape acelaşi aspect. Trebuie să se conchidă că sistemul limfatic nu este indiferent faţă de virusul rabic. Se înţelege pentru ce anumiţi ganglioni limfatici în raport cu muşcătura au fost găsiţi virulenţi. Intr-un caz curios pe care l-am observat, ganglionii hipertrofiaţi de partea muşcăturii au devenit sediul unei tuberculoze cu tuberculi* miliari ce conţineau bacili. Acest caz pare a arăta că virusul rabic, invadiînd unele grupe de ganglioni limfatici, poate cîteodată să reaprindă o tuberculoză latentă.

Splina este cîteodată puţin hipertrofiată şi ramolită ; ea prezint o hipertrofie şi o proliferare endotelială a reţelelor vasculare al pulpei, însoţită cîteodată de o acumulare de grăsime în aceste celul endoteliale şi în celulele mari mononucleare. Grăsimea se găseşte ma ales în vecinătatea trabeculelor în regiunile puţin colorate, ce a nucleii umflaţi şi mai palizi, adică în regiunile cu cea mai puţină vita litate, în alte cazuri, foliculii sînt sediul unei iritaţii şi unei degene rescente centrale. Celulele din centru se umflă, nucleul devine vezi cular, palid ; apoi ele se încarcă cu grăsime şi degenerează. Cîteodat splina e presărată cu aceşti foliculi cu centrul grăsos sau chia necrozat.

Limba prezintă de obicei la microscop o proliferare a celulel superficiale ale mucoasei şi deseori chiar o infiltrare embrionară papilelor şi a straturilor superficiale. Aceste fenomene sînt mai pro nunţate în jurul vaselor mici sanguine şi limfatice, al căror endoteli este palid şi umflat pînă la obliterarea lumenului lor. Se găseşte o ac mulare remarcabilă de celule, mai ales în jurul canalelor glandel mucoase. Există de asemenea o proliferare celulară a părţilor tend noase la nivelul inserţiilor musculare, dar nici un fel de leziuni rema cabile ale micilor nervi musculari.

Papilele de la baza limbii sînt hipertrofiate şi prezintă mici foca de ramolisment cu o cantitate de celule mici ce conţin grăsime ; prol ferarea ţesutului este formată mai ales de o umflare şi o multiplica & celulelor fixe, cu proliferarea celulelor endoteliale.

In două cazuri, noi am constatat la om o infiltraţie embriona perivasculară în jurul conductelor excretoare ale glandelor saliva sublinguale. Era vorba mai ales de celule fixe proliferate, ca şi de invaziune cu polinucleare.

Amigdaleîe. De obicei umflate şi ramolite, prezintă la microscop o multiplicare a celulelor limfatice, a celulelor fixe şi a endoteliilor ; aceste elemente pot fi găsite în proliferaţiune în toată mucoasa faringelui ca şi în părţile vecine. Ţesuturile prezintă pe alocuri focare, noduli de ramolire, în mijlocul cărora apare un număr de celule mari cu un nucleu mic întunecat, şi care conţine grăsime.

Vasele acestei regiuni sînt dilatate şi conţin o mai mare cantitate de leucocite, de mase hialine sau acidofile palide. Celulele endoteliale sînt de obicei umflate.

Se constată aceleaşi leziuni la nivelul mucoaselor stomacului şi intestinului, însoţite de hipertrofie ca şi de mici focare de ramolisment în ţesutul limfatic.

Ficatul hiperemie prezintă la microscop puţine modificări ale parenchimului. Se constată adesea o creştere în valoare a celulelor ţesutului interstiţial, ca şi un edem în jurul venelor suprahepatice. Venele prezintă cîteodată o proliferare a celulelor endoteliale cu cariochineză ; aceste celule umplu nu numai lumenul vaselor, dar perforează pereţii, întinzîndu-se de asemenea în jurul acestora. Se văd în acelaşi timp mici hemoragii care sînt produse în urma distrugerii vaselor. Astfel se formează pe alocuri mici noduli, constituiţi în mare parte de mononucleare, de fibroblaste şi de celule endoteliale înconjurate de un ţesut conjunctiv, hiperemie sau hemoragie şi edemaţiat.

Se mai observă încă celule hepatice cu mai mulţi nuclei palizi. In unele celule hepatice se întîlnesc granulaţiuni destul de mari, ovalare, eozinofile.

Aceşti noduli, cu toate că sînt în număr mic, lipsind chiar în unele cazuri, par a fi nişte localizări particulare ale iritaţiunii rabice. Canaliculele biliare sînt înconjurate cîteodată de o zonă de celule proliferate.

Aparatul respirator. Laringele, traheea, bronhiile sînt întotdeauna în stare de iritaţie. Epiteliul este în stare de proliferare şi descuamare parţială. Mucoasa este edemaţiată şi infiltrată cu ţesut embrionar. Vasele sînt dilatate ; endoteliul lor este umflat prezentînd chiar mici hemoragii.

în bronhiile mici descuamarea este mai pronunţată, umplînd adesea lumenul.

Plămînii sînt în general edemaţiati, alveolele şi ţesuturile perivasculare conţin o cantitate de substanţă omogenă, vacuolizată, care se colorează în violet cu Scharlach ; ele conţin grăsimea ce are o culoare oarecum brună. Se remarcă în acelaşi timp o tumefiere a

nucleilor, a pereţilor alveolari şi adesea o îngroşare edematoasă; însoţită de o infiltrare embrionară a ţesutului interstiţial, cu dilatarea vaselor. Se constată cîteodată o tumefiere a epiteliului embrionar chiar în părţile fără edem. Alveolele edemaţiate conţin adesea o mare cantitate de pneumococi.

învelişul *marilor seroase,* ale pleurei şi ale peritoneului, este adesea hiperemiat şi echimotic. De-a lungul vaselor hiperemiate se găseşte de obicei o proliferare moderată a celulelor fixe, cîteodată chiar a ţesutului embrionar, difuz sau limitat şi în mică cantitate, conţinînd puţine polinucleare. Celulele endoteliale ale cavităţilor sînt de asemenea tumefiate, prezentînd adesea o descuamare.

Sistemul urogenital. Rinichii prezintă în turbare diferite forme ş diferite grade de alterare. La om, ca şi la cîine, se observă adesea ur fel de edem al organului, datorit prezenţei unei substanţe palide, metacromatice, puţin acidofile, care umple nu numai o mare parte dir canalicule, dar şi ţesutul interstiţial şi un mare număr de vase dilatate

Tuburile lui Henle şi piesele intermediare conţin o mare cantitate de grăsime în celulele lor glandulare. Anumite grupuri de tubi con torţi conţin de asemenea grăsime localizată între nuclei şi membrana bazală.

Se găseşte de asemenea grăsime în celulele endoteliale şi în dife rite vase, cîteodată chiar în glomeruli, în jurul hilului.

în alte cazuri, leziunile sînt mai puţin pronunţate ; nu se găseşt grăsime decît în învelişul lui Henle, în piesele intermediare şi în uni tubi colectori. în acest caz, celulele ce tapisează tubii contorţi sîn puţin umflate.

In jurul unor vase de cel mai mare calibru, se constată cîteodat o acumulare de celule mici embrionare în sîngele acestui organ s remarcă totdeauna o multiplicare a leucocitelor.

La cîine există între substanţa corticală şi piramide, în juru venelor şi a ţesutului conjunctiv înconjurător, o infiltrare embrionar constituită de mono- şi polinucleare.

In alte cazuri, în sfîrşit, modificările sînt şi mai mici. Nimic pa ticular în piesele microscopice ale ureterului, vezicii şi ale uretre

Testiculele se prezintă într-o stare diferită după epoca în ca survine moartea. în timpul stării de excitaţie, eu am observat în ace organ o spermatogeneză foarte activă, ca şi prezenţa unei mari ca tităţi de celule în cariochineză. In acest caz, ţesutul interstiţial şi special celulele plasmatice interstiţiale sînt pline cu grăsime, în a fel, încît cu Scharlach acest ţesut se prezintă adesea ca o masă co

²* - c, 2301

pactă şi roşie ; celulele canaliculelor seminifere sînt în cariochineză, pe cale de formare de spermatozoizi.

Spre centru, înainte de formarea definitivă a spermatozoizilor, există din nou o zonă de masă grăsoasă interstiţială, intercalată între spermatozoizii în formare.

în unele cazuri există în epididim mici focare de degenerescentă celulară ; celulele glandulare sînt mai palide, nucleii fragmentaţi şi între aceste celule apar vacuole mici, pline de grăsime, ce în parte există şi în celulele rhari cu nuclei mici. Ţesutul conjunctiv interstiţial a proliferat ca şi vasele pe care le conţine ; aici se întîlnesc mici focare embrionare.

în cazurile de turbare prelungită, organul este în repaus ; nu mai există şpermatogeneză ; ţesutul interstiţial nu conţine decît puţină grăsime, celulele glandulare sînt în repaus şi în apropiere de centru, ele nici nu mai produc spermatozoizi ; în ele nu se mai întîlneşte decît puţină grăsime.

într-un caz de turbare paralitică, la un băiat de 17 ani, nu exista o. şpermatogeneză activă, ise găsea foarte puţină grăsime inters.biţială> dar prezenta o tromboză grăsoasă foarte întinsă a arterelor testiculare.

într-un alt caz de turbare furioasă, organul era, dimpotrivă, în plină activitate, conţinînd multă grăsime în celulele interstiţiale. Mai mult, acest ţesut prezenta mici noduli de celule monocelulare.

La un iepure mort de turbare de trecere, spermatozoizii au suferit de o transformare particulară : capul lor era tumefiat la baza sa, coada lipsea de obicei sau era modificată, scurtă şi groasă. Capul prezenta în plus o coloraţiune mai închisă şi mai omogenă.

Ovarul prezintă cîteodată mici hemoragii sau noduli mici invadaţi de celule bogate în grăsime. Ţesutul fundamental pare să fie în proliferare. Nu ise pot totuşi atribui aceste leziuni, turbării.

Mucoasa *trompelor* şi *uterului,* umflată şi ramolită, prezintă hiperemie şi edem. Cîteodată nu se constată decît o proliferare a celulelor fixe, neavînd nimic particular.

Rezumat. Se găsesc deci în turbare o serie de leziuni macroscopice şi microscopice ale diferitelor organe, care numai în mică parte pot fi atribuite asfixiei. Printre aceste leziuni, cele mai accentuate sînt proliferaţiuni'le parenchimatoase şi cele ale ţesutului interstiţial, ale glandelor salivare şi ale pancreasului, ale capsulelor suprarenale, ale ganglionilor limfatici, ale testiculelor şi cîteodată ale ficatului. Celulele proliferate sînt dispuse în unele cazuri în noduli perivasculari, vasele fiind de asemenea proliferate şi prezentînd adesea grăsime în

celulele lor hipertrofiate. Vasele sînt deseori obliterate de cîte o pro liferare endotelială sau de trombusuri leucocitare hialine. în acest ca se întîlneşte o tromboză sau o embolie grăsoasă ; micile hemoragi sînt consecinţa leziunilor vasculare.

O altă serie de leziuni se observă în aparatul limfatic şi hemato poietie. Aceste leziuni consistă într-o proliferare adesea cu infi traţie grăsoasă şi adesea cu formare şi degenerescenta a mari element rotunde, bogate în protoplasma şi în nuclei veziculaţi.

în splină, în amigdale şi unii ganglioni, se găsesc adesea nodu mici de ramolire şi de infiltraţie grăsoasă produse de aceleaşi proces

în sfîrşit, ca leziuni parenchimatoase, se observă dilatarea vez culelor şi canaliculelor salivare, cu distrugerea şi compresiunea epit liilor şi a celulelor glandulare. Aceste glande prezintă mase hialin albuminoase, conţinînd cîteodată corpusculi asemănători celor ai l Negri.

Se observă leziuni analoge în pancreas. Celulele epiteliale, ca cele ale diferitelor canalicule ale rinichiului, sînt tumefiate. Epiteli glandelor, al micilor bronchii, este descuamat. Aceste bronşiole sî obliterate şi edemaţiate. Epiteliul alveolelor proliferează de asemen abundent.

Trebuie insistat asupra hiperactivităţii glandelor genitale şi unele cazuri, asupra modificărilor spermatozoizilor. Se constată cî odată noduli embrionari şi de degenerescentă în rinichi, ficat, testic Semnalăm starea de inflamaţie a limfaticelor, mucoaselor, ca şi i tarea seroaselor.

Se poate pune întrebarea dacă unele din aceste leziuni nu s mai specifice decît altele şi dacă unele din ele nu sînt dovada u oarecare localizări a virusului în timpul maladiei.

Trebuie în orice caz să se admită că anumite leziuni, mai a cele ale căilor limfatice şi cele ale vaselor mici, par a fi în rap intim cu virusul rabic.

Noi presupunem într-adevăr că celulele endoteliale ale mici vase ale limfaticelor, mai ales cele ale nervilor, pot fi calea de p pagare a virusului spre centri.

De asemenea hipertrofia ganglionilor în cea mai mare parte cazurile de turbare ar putea fi interpretată ca fiind expresia unei taţii produse de localizarea chiar pasageră, a virusului rabic în ac organe.

Proliferarea şi degenescenţa celulelor esenţiale şi foliculare ale splinei şi ale măduvei osoase pot fi de asemenea în raport intim cu procesul rabic.

Eu am găsit într-adevăr, în anumite cazuri, splina infecţioasă. Ganglionii limfatici au fost găsiţi virulenţi de către Helmann şi Roux.

Sîngele totuşi este rar virulent şi limfa, care a fost găsită virulentă de către Gallier, nu a fost găsita astfel în experienţele noastre.

S-ar putea poate explica această lipsă de virulenţă prin raritatea şi întinderea mică a leziunilor rabice în splină şi în organele limfatice.

CAPITOLUL x

LEZIUNI FINE ALE SISTEMULUI NERVOS ÎN TURBARE

1.*Istoric.* Lucrările lui Meynert, Albut, Benedikt Kotesn.kov, VasUiev, SchuUze, Weller, Ivanov i turco etc. 2. Lucrări mai recente ale lui: Babe, Schaf'feT Ga-

1. LEZIUNI GENERALE -

Istoric. Studiul leziunilor determinate de turbare în sistemul nervos central este de dată relativ recentă. Pînă în 1872, autorii admiteau ca singure leziuni ale centrilor nervoşi constatate la autopsie : hiperemia creierului, a meningelor şi a sinusului longitudinal.

Meynert[1]) a găsit în 1872 în două cazuri de turbare (în afara hifperemiei meningelor însoţită de multiplicarea nucleară a adventicei şi de dezagregare granulară), cavităţi microscopice, o tumefiere şi o scleroză a celulelor nervoase, o degenerescentă a mielinei şi a cilindraxului ca şi o transformare amiloidă a vaselor.

Degenerescenta granulară şi cavitară ca şi degenerescenta amiloidă a vaselor, trebuie să fie, în aceste cazuri, atribuite artificiilor de preparare.

Leziunile erau mai pronunţate în umflătura lombară, unde reticului cordoanelor posterioare era îngroşat printr-o umflare excesivă a corpilor stelaţi. Nici această ultimă observaţie nu corespunde leziunilor rabice.

[1]) Meynert, *Realencyclopedie der gesammten Heilkunde, Hundswut,* Eulenburg, 1872 (N.A.).

Albut[1]), în acelaşi an, semnalează pe lîngă hiperemie, o transsudaţie, o î groşare, o multiplicare nucleară, hemoragii în măduva alungită şi existenţa un substanţe refrigerente în vase.

Hammond[2]) descrie la suprafaţa emisferelor nişte picături grăsoase amiloide.

Din 1875, Benedikt şi Kolesnikov au publicat, independent unul altul, o serie de lucrări în care ei încearcă să demonstreze că virusul rabic dete mină în centrii nervoşi modificări profunde ce interesează vasele sanguine şi re pectă elementele nervoase.

Aceste modificări ar consta mai ales în formarea de focare ce aminte abcesele miliare, hiperemia şi dilatarea vaselor pline cu globule ale sîngelui, fo marea de trornbusuri în vasele mici, acumularea de exsudate plasmatice şi de e mente migratorii în jurul vaselor, infiltrarea nucleară a pereţilor vasculari, inf trarea celulară difuză a substanţei cenuşii şi a substanţei albe, epanşamente sa guine mai mult sau mai puţin intense şi mai mult sau mai puţin numeroase, an vrisme disec ante.

După Benedikt[3]), leziunile se prezintă sub formă de focare miliare. Aces focare mu sînt nodulii rabici pe care i-am descris mai tîrziu ; ei erau într-adev constituiţi de o masă granuloasă fină sau de o masă hialoidă, transparentă, amor Masele granuloase nu provin din dezintegrare, ele nu sînt decît nişte artificii preparare şi nu conţin elemente formative.

Masele hialine descrise în grosimea vaselor lipsite de endotelii, în timp pereţii lor interiori par sudaţi, nu corespund leziunilor vitale ale turbării.

Aceste mase hialoide care comprimă vasul şi distrug adventicea lui deriv după Benedikt, din exsudatul ţesuturilor preexistente ca şi din elementele provin din sînge. Exsudatul se umflă şi, în sfîrşit, totul se confundă într-o ma vitroasă, amorfă. în afara maselor hialoide, vasele sînt încă învelite de o ma de pigment care le acoperă ca o platoşă. în acest ţesut se găsesc elemente rotun de dimensiunea eritrooiţelor. După acest autor, aceste mase hialoide din in riorul vaselor derivă din transformarea corpilor protoplasmatici ai globulelor roş în timp ce masele pigmentare rezultă din transformarea nucleilor.

Benedikt invocă de asemenea limfostazele spaţiilor perivasculare şi tro busurile micilor vase : *numeroase vase erau înconjurate de celule de inflama*

Aceste leziuni se găsesc în lobul frontal, olfactiv şi în vecinătatea fosei silvie

Extravazarea sîngelui era mai intensă între bandeletele optice şi procesele ce beloase. Vasele erau mai dilatate în vecinătatea nucleului motor al trigemenul Acest fapt ar explica cauzele care împing pe cîinii turbaţi să muşte, ca şi paraliz consecutivă a muşchilor masticatori.

Coagularea sîngelui în venele mici poate fi considerată, după Benedikt, un proces primitiv, ca prima manifestare de infecţie rabică. Această obliterare unei părţi mai mult sau mai puţin considerabile a sistemului vascular ar produ o creştere a presiunii sanguine şi ar determina inflamaţia hemoragică hemoragia revărsarea sanguină în ţesuturile irigate de aceste vase.

*) Albut, Transactions of the Patholog. Society of London, 1872, citat du Benedikt (N. A.).

[2]) Hammond, *On the diseases of the nervous system,* 1874—1876 (N.A.)

[3]) Benedikt, *Zur pathologischen Anatomie der Lyssa,* Virchow's Arch "d. 64. 1875, p. 557—565 (N.A.).

Acest proces produs de coagulare este de asemenea cauza extravazării particulare care îmbibă ţesuturile vecine, le umflă şi transformă elementele acestor ţesuturi, ca şi elementele sîngelui, într-o masă fină granuloasă sau într-o masă vitroasă, amorfă ,• în acelaşi timp, nucleii globulelor albe suferă o atrofie pigmentară.

După Benedikt, turbarea este deci o intoxicaţie a sîngelui, care după o lungă perioadă latentă ar apare în creier şi nu este imposibil ca după un examen mai minuţios să se poată găsi aceste alteraţiuni şi în alte organe. Simptomele ce le prezintă animalul turbat decurg firesc din leziunile observate. Creşterea presiunii sanguine consecutivă coagulării explică fenomenele de excitaţie, în timp ce exsudatele şi hemoragiile ce se produc în urmă ne explică toate fenomenele de depresiune.

Rezultă din această descriere că Benedikt a văzut unele leziuni vasculare, dar că lua drept leziunii rabice o serie de modificări ce nu sînt decît artificii de preparare. Kolesnikov[1]) a examinat creierul a 10 cîini turbaţi. El a găsit modificări patologice în emisfere, corpii striaţi, cornul lui Ammon, cerebel, măduva alungită şi măduva spinării.

Aîteraţiunile cele mai accentuate au iost găsite în ganglionii simpatici şi vertebrali. Din cercetările lui, Kolesnikov conclude :

1. Vasele sînt foarte dilatate şi pline cu globule roşii. Pe traiectul lor se văd grupe de globule roşii, extravazate şi o acumulare de elemente rotunde indiferente (cu siguranţă leuicoeite migrate) în spaţiile perlvasculare. Pereţii vasculari sînt căptuşiţi cu elemente de diferite forme ce se găsesc în lumenul vaselor şi le obstruează cîteodată, formînd trombusuri. La o mică distanţă de aceste mase, se observă o acumulare de globule albe şi de hematii decolorate. Aceste două feluri de elemente se transformă în corpusculi hialoizi.

2. în jurul celulelor nervoase, în spaţiile pericelulare, se găsesc mase de elemente rotunde, imdiferemite., care pătrund eiteoidată adine în protoplasma celulei pe care o invadează în întregime. Forma celulelor nervoase se modifică în aşa fel prin prezenţa celulei imigrate, încît ele iau o formă veziculară. Alteori elementele nervoase prezintă nişte depresiuni datorite elementelor rotunde detaşate. Cînd aceste elemente pătrund lîn celule, ele împing nucleul la periferie. în sfîrşit, în alte cazuri!, se găsesc grupuri de corpusculi rotunzi în locul celulelor nervoase.

Aceste alteraţiuni au fost văzute de Kolesnikov şi în celulele nervoase izolate.

Vasiliev[2]) a studiat leziunile rabice în creierul unei femei de 32 de ani. moartă de turbare în 1875. El a găsit că celulele nervoase ale măduvei erau mai puţin nete şi cu contururi mai şterse, Alteraţiuni analoge existau de asemenea în celulele lui Purkinje ale creieruşului. în ţesutul interstiţial, el a văzut celule rotunde indiferente, mai ales în spaţiile perivasculare, unde ele formau pe alocuri grupuri de 6—10 celule.

Vasiiiev a confirmat şi lucrările lui Kolesnikov în ceea ce priveşte prezenţa celulelor rotunde în spaţiile pericelulare şi cîteodată chiar în protoplasma celulei. Vasele erau dilatate şi pline cu globule roşii ; endoteliul lor era umflat pe

w i'u Z'°J' 9ische *Verănderungen im Nervensystem bei der Wutkrankheit,* Centrbl. fiir die medizinischen W, 1875 p 853 (N

rfpr i l J n p l 7 ^ f , n erungen *des Gehirns und der Herzganglien bei der Lyssa,* Centralbl. fur die medizinischen Wissemsehaften, 1876, p. 853 (N. A)

alocuri. Alte vase aveau pereţi formaţi dintr-o substanţă gălbuie, foarte refringent insolubilă în alcool absolut şi în esenţă de terebentină.

în spaţiile perivasculare ale păturii corticale a emisferelor există o substan particulară strălucitoare şi foarte refringentă. Această substanţă se depozitează p alocuri în jurul vaselor ; de asemenea pe secţiuni, acestea păreau înconjurate de U inel neregulat care le strîngea şi care le micşora calibrul. Ca şi Benedik Vasiiiev a observat că această substanţă hialoidă era dispusă foarte regulat mici grămezi în jurul vaselor, ca un epiteliu. El remarcă că aceste mase mari focare de substanţă hialoidă se găsesc deseori în substanţa nervoasă histologie pro tratată.

în alte regiuni ale creierului, spaţiile perivasculare erau numai dilatat Brigidi[1]) a observat o acumulare de mici granulaţiuni îri celulele nervoase a măduvei ca şi în aceleia ale păturilor optice. Cum în acea epocă nu erau perfe ţionate nici microscopul, nici tehnica microscopică, nu se poate atribui acestor gr nulaţiuni nici o semnificaţie.

Gowers[2]) a examinat patru cazuri de turbare la om; el semnalează hipe limfoze enorme ale micilor vene, veritabile focare miliare de leucocite ca şi va obstruate de trombusuri decolorate, care s-ar fi format în timpul vieţii.

Friedberger şi Piitz[3]) au găsit în cupele transversale lumenul vasel umplut cu corpusculi clari, de mărimea unui nucleu de leucocite.

Pereţii unui vas prezentau o cavitate plină de corpusculi analogi. Vasele co ţineau în interiorul lor o masă translucidă, formată din corpusculi sanguini s dintr-o substanţă provenită din aceştia. Această masă părea a fi, după autori, fibri coagulată. Tecile vaselor şi periferia lor erau galbene.

Boillinger şi Reder[4]) privesc foarte sceptic constatările lui Benedik pe care le declară, ca şi Ford şi Schultze, a nu fi decît artificili de prepara

Coatis[5]) a găsit totuşi leziuni întinse în 3 cazuri de turbare la om : foc miliare mai ales în partea axială şi în circumvoluţiuni. Aceste grămezi de celu erau acumulate nu numai în jurul vaselor, dar şi în jurul unor celu nervoase. Coats nu a putut regăsi masele hialine descrise de Benedikt. descrie foarte bine leziunile cele mai caracteristice, dar nu specifică topogra leziuniilor. Forel[6]) a examinat axul nervos la doi cîini, la doi cai, un bou şi om, toţi morţi de turbare. Ca singură modificare demnă de a fi semnalată, menţionează o acumulare abundentă de celule limfatice în spaţiile perivascul şi o uşoară •multiplicare a nucleilor în ţesuturi.

Schultze[7]) nu a găsit în cazul pe care 1-a studiat nici o alteraţiune substanţei cerebrale ; creierul era complet normal.

[1]) Brigidi, *Recherch.es sur les lesions des centres nerveux dans la rage,* Sprknentale, 1876 (N. A.).

[2]) Gowers, *On the diseases of the nervous system,* 1874, p. 655 (N. A.).

[3]) Friedbexger u. Piitz, Zeitschrift fur practische Veterinär-Wissensch JV, Jahrg., 1876, p. 5<â (N. A.).

[4]) Bollinger u. Reder, *Zoonosen in Ziemssen specielle Pathologie,* 2° e 1876 (N. A.).

[5]), Coats, *Three cases of hydrophobia,* The Lancet, 1877, nr. 3 (N. A.).

[6]) Forel, *Ueber die Hirnverănderungen bei Lyssa,* Deutsche Zeitschrift Tiermedizin und gleichemde Pathologie, voi. III, p. 260 (N.. A.).

[7]) Schultze, *Zur Pathologischen Anatomie der Chorea minor, des Tetanus der Lyssa,* Deutsche Archiv fur Klimische Medizin, voi. 20 (N. A.*-

Leyden[1]) este de aceeaşi părere. Vasele sistemului nervos central erau umplute cu sînge ; în lumenul şi pereţii acestor vase, existau numeroase particule negre punctiforme, provenite, după autor, din pigmentul sîngelui. Această infiltraţiune pigmentară s-a produs in urma hiperemiei permanente şi pronunţate care a determinat veritabile hemoragii în alte părţi ale nucleului. în ţesutul nervos central, particulele de pigment se găsesc numai izolate.

Celulele nervoase ale bulbului şi ale măduvei spinării erau bine dezvoltate, cilmdracşii nu erau nici varicoşi, nici umflaţi. Autorul nu a remarcat celule granuloase, corpi amiloizi sau ţesut embrionar.

Schultze conchide din toate aceste observaţiuni că turbarea face parte din bolile a căror apariţie poate fi explicată altfel decît prin leziuni inflamatorii, care pînă azi nu au putut fi găsite.

Reciproc, procesele inflamatorii ale creierului şi ale măduvei nu sînt însoţite de simptome pe care le observăm în turbare, de asemenea este greu să afirmăm că turbarea este datorită acestor alteraţiuni.

Ro11[2]) şi Bo11inger[3]) descriu ihipereimia creierului şi a meningelor ca unicele leziuni constatate. WeMei[4]) a studiat axul nervos al unui om şi a 8 cîini turbaţi. El nu a găsit în elementele nervoase modificări ce merită să fie semnalate.

Pentru ei, turbarea se localizează în centrii nervoşi sub forma unei inflamaţiuni care are punctul de plecare în aparatul vascular. Această inflamaţie este caracterizată printr-o exsuldaţie perivasculară şi printr-o infiltraţiune uneori difuză a sistemului nervos, cu elemente Iknfoide. în acelaşi timp, granulaţiuni grase speciale se formează în spaţiile perivasculare şi chiar în vase. Aceste granulaţiuni grase nu ar fi altceva decît substanţă hiadoidă, grămezi şi membrane pigmentare descrise de Benedikt, Kolesnikov şi Vasiliev, dar aceşti din urmă autori nu au recunoscut natura grăsoasă. Ele ar fi, după Weiler, rezultatul alteraţiunilor de degenerescentă, care se produc în elementele nervoase.

Inflamaţia observată în turbare consistă într-o mielită sau encefalită acută, care nu produce ramolisment, din cauza scurtei durate a boalei. Ea îşi are locul în măduva alungită sau ea atacă mai ales nucleii glosofaringelui, ai pneumogastricului şi ai spinalului.

La om, această inflamaţie se pare că se localizează numai în măduva spinării, în măduva alungită, pe cînd la cîine ea invadează de asemenea şi creierul.

Leziunile vasculare determinate de turbare în sistemul nervos central, nu ar fi caracteristice, după Weiler; ele nu sînt decît leziuni obişnuite ale mielitei. Acest autor a găsit aceeaşi infiltraţie, dar med *mai accentuată,* în măduva spinării a unui cîine, care sucombase în urma unor convulsiuni nervoase.

Corpusculii graşi (mielină sau lecitina) s-au acumulat probabil în jurul vaselor în urma artificiilor de preparaţie.

[1]) Leyden, *Die Klinîk der Rukenmarkskrankheiten,* Berlin, 1874, voi. 2, p. 134 (N. A.).

[2]) Roii, *Lehrbuch der Pathologie und Therapie der Haustiere,* ediţia 4-a, Viena, 1876 (N. A.).

[3]) Bo11inger, *Zoonosen in von Zeimssens Handbuch,* ediţia 2-a, Leipzig, 1876 (N. A.).

[4]) Weller, *XJber die Verănderungen des Gehirns und Ruckenmarks bei Lyssa,* Archiv fur Psychiatrie und Nervenskrankheiten, Berlin, 1878, voi. IX, p. 493—509 [N. A.).

Csokor[1]) a remarcat că se găsesc de asemenea mase hialoide, coloide s pigmentare în creierul clinilor sănătoşi. Aceste mase nu sînt, după el, decît difer faze de transformare a pigmentului globulelor roşii ; acest proces este în rap absolut cu Vîrsta animalului. Noi nu sîntem de aceeaşi părere, deoarece treb deosebite modificările senile de artificiile de preparaţie. Acestea din urmă în majoritatea cazurilor masele hialoide sau granulate descrise de primii obs vatori, în sfîrşit, trebuie deosebite masele hialine ce sînt în legătură cu turbar

în 1878, Benedikt[2]) revine din nou asupra leziunilor rabice, public rezultatele examenului creierului unui cal turbat. El a găsit leziuni foarte gr în circumvoluţiunile inferioare ale suprafeţei externe. Ele consistă în limfos considerabile ale spaţiilor limfatice subadventiţiale. Vasele sînt obstruate trombusuri din globule roşii şi pereţii lor sînt îmbibaţi cu sînge. La perif lor găsim mase galbene pigmentate, datorite cu siguranţă tot globulelor roşii.

In substanţa cenuşie a unei circumvoluţiuni, Benedikt găseşte un umplut cu slînge ; continuitatea sa este întreruptă de o masă hialină cenuşie. găseşte de asemenea aceleaşi alteraţiuni în alte părţi ale creierului. Măd spinării, coarnele anterioare şi începutul piramidelor, prezintă focare mili

Kolesnikov[3]) revine de asemenea asupra naturii şi semnificaţiei mas hialoide. Bl combate opinia lui Weiler, în ceea ce priveşte natura lor grăso Pentru el aceste mase nu au toate aceeaşi compoziţie chimică. Alăturea de ma formate numai din materii albuminoide sau exsudative, se găsesc încă coloide pigmentare, dar mai ales amiloide. Aceste mase hialoide nu sînt pato monice pentru turbare. Popo<v[4]) le-a descris în colemie, uremie, intoxicaţi fosfor şi alte stări patologice.

Kolesnikov conchide din noile sale cercetări că aîteraţiu sistemului nervos central al clinilor rabici sînt localizate în gen în pereţii vasculari. Aceste leziuni sînt caracterizate printr-o dilat a vaselor umplute cu globule roşii şi printr-o alteraţie progresiv pereţilor lor. Aceste leziuni consistă (ca de altfel în toate proce encefalice acute inflamatorii) într-o proliferare a elementelor pereţ vasculari şi într-o inflitraţie în toată grosimea cu celule rotunde sistemul nervos central, infiltraţia cu elemente rotunde nu este lo lizată numai în pereţii vasculari, ci ea există şi de-a lungul vas ce formează insuliţe în jurul celulelor nervoase, în emisfere, în duva spinării şi măduva alungită.

[1]) Csokor, *XJber die Folgen der Unterbindung der Ureteren und der Nier terien bei Tieren in Zusammenhang mit einigen anderen patholog. Prozessen,* Virch Archiv.„ 1880, voi. LXXXII, p. 40—88 (N. A.).

[2]) Benedikt, *Zur pathologischen Anatomie der Lyssa,* Virchow's Ar 1878. voi. LXXII, p. 425—431 (N. A.).

[3]) Kolesnikov, *Ueber die pathologischen Verănderungen des Gehirns Ruckenmarks der Hunde bei der Lyssa,* Virchow's Archiv, 1881, voi. LXXXV (N

[4]) Popov, *Uber die Folgen der Unterbindung der Uretern und der Nier teren bei Tieren in Zusammenhang mit einigen anderen pathologischen Proz* Virchow's Archiv, 1880, voi. LXXXII, p. 493—509 (N. A.).

Diferenţa de intensitate între aîteraţiunile pereţilor vasculari şi acelea ale ţesutului interstiţial al creierului se explică prin cantitatea diferită de virus rabic şi mai ales prin durata diferită a maladiei şi a «dezvoltării sale. Aîteraţiunile pereţilor vasculari şi ale ţesutului interstiţial există totdeauna şi sînt intense în corpii striaţi, măduva alungită şi măduva spinării. în emisfere ele nu sînt totdeauna foarte marcate, în ţesutul interstiţial ele apar sub forma unor grămezi difuze. în toate cazurile de turbare, găsim în pereţii vasculari şi la periferia lor, fragmente sau conglomerate amiloide, hialoide, pigmentate, coloide sau exsudative.

Aceste fragmente şi aceste mase derivă, pe de o parte, din sîngele lichid extravazat şi din globulele roşii şi, pe de altă parte, din elemente limfoide care infiltrează pereţii vasculari. La această schimbare de formă se adaugă de asemenea o schimbare a naturii lor chimice, căci majoritatea devin amiloide şi unele coloide sau pigmentare.

Ivanov'') a remarcat în axul nervos al clinilor turbaţi modificări ce denotă un proces inflamator acut, interstiţial, atingînd maximum de intensitate în măduva alungită. Aceste modificări constau într-o hiperemie şi în existenţa elementelor limfoide în spaţiile perivasculare.

în cîteva cazuri el a observat trombusuri. în ţesutul parenchimatos, elementele limfoide erau adunate sub formă de abcese miliare. Cîteva celule nervoase erau atinse şi pe cale de degenerare, dar aceste modificări erau relativ uşoare.

Gombau11 constată de asemenea leziuni inflamatorii, mai ales în bulb, însoţite de o degenerescentă a celulelor nervoase.

Gianturco²) a făcut examenul histologie al unui caz de turbare observat clinic de Vestea şi Zagari, survenit în urma unei muşcături a peretelui abdominal, şi a găsit următoarele alteraţiuni : în interiorul substanţei cenuşii a coarnelor anterioare ale măduvei spinării, el a observat o infiltraţie perivasculară datorită celulelor limfatice, formînd mici focare. Aceeaşi infiltraţiune există de asemenea în jurul canalului central; leziunile erau mai pronunţate în porţiunea lombară a măduvei periependimare, adică în jurul canalului central al măduvei ; ele se micşorează gradat pe măsură ce se îndepărtează de regiunea lombară. în bulbul unui cîine inoculat de Vestea şi Zagari, el a remarcat o infiltraţiune pronunţată a micilor celule în teaca vasculară.

Bazîndu-se pe aceste cercetări, Gianturco crede că în turbare nu găsim leziuni precise ale sistemului nervos ? dar el consideră ca patognomonice pentru turbarea la om, modificările următoare : acu-

¹) Ivanov, *Uber die pathologischanatomischen Verhältnisse des centralen Nervensystern bei Rabies canina,* Dis. St. Petersbourg, 1883, Neurolog. Centralblatt, 1883 (N. A.).

²) Gianturco, *Richerche istologiche suîia rabbie,* La Psichiatri, 1887, Neu* rolog. Centra-lbl., 1889 (N. A.).

mularea corpusculilor limfatici în spaţiile perivasculare şi formarea numeroase mici focare celulare izolate sau în legătură strînsă cu u vas bolnav. Alteraţiunea vasculară este predominantă şi produce focar inflamatorii şi necrotice, care sînt în relaţie imediată cu locul muşcă turii. Celulele nervoase nu suferă degenerescente decît în al doile rînd.

2. LUCRĂRI MAI RECENTE

în 1886¹) şi 1887²), în urma unei lungi serii de cercetări, am stabilit următoarele fapte :

La cîine, macroseopic, meningele creierului şi ale măduvei prezin alteraţiuni inflamatorii cu hiperemie, edem, prezenţa unei substan reticulate, ca şi un exsudat sanguin şi leucocite în afara vaselor.

La om, am găsit în două cazuri de turbare revărsate sanguine, metrice, în păturile superficiale ale fosei romboidale şi cîteva m focare de ramolisment, alb-cenuşiu, situate longitudinal.

Am constatat aceleaşi focare în măduva şi în bulbul cîinilor mo de turbare. Dar, în alte cazuri, nu am constatat microscopic de puţine alteraţiuni apreciabile.

La microscop, suprafaţa creierului şi baza celui de-al patru ventricul prezentau mici hemoragii situate simetric în bulbul oam nilor ,şi cîinilor morţi de turbare. Dar în alte cazuri, eu nu constatat microscopic decît puţine alteraţiuni apreciabile.

La microscop, suprafaţa creierului şi baza celui de-al patru ventricul prezentau mici hemoragii situate simetric în bulbul oa nilor şi cîinilor morţi de turbare ; ele nu erau libere în ţesuturi, ci limitau la teaca vasculară externă, care era dilatată. în jurul vas ce pătrund în creier se văd celule migratorii, iar endoteliul lor adesea umflat. Spaţiile perivasculare sînt dilatate, celulele pereţ vasculari pe cale de diviziune, iar vasele sînt pline cu o masă fibr de obicei hialină sau cu globule roşii şi albe. Ventriculii creierulu canalul central conţin o substanţă specială hialină, care se color în roşu cu violetul de anilină ; alteori ei conţin o cantitate varia de globule roşii. Ependimul canalului central este alterat, pe substanţa hialină pătrunde în lacune şi în substanţa gelatinoasă riferică.

M Orvosi Hetilap, 1886, *Tanuimânyok a veszettsegroi* (N. A.).

²) Babeş, *Studien uber die Wutkrankheit,* Virchows Archiv, 1887, voi. p. 562 (N. A.}. '

Substanţa gelatinoasă şi vasele sanguine din jur prezintă alteraţiuni hemoragice şi inflamatorii; teaca elementelor nervoase prezintă în diferite locuri un edem inflamator ; ea conţine picături de grăsime, iar cîteodată este uşor granulară şi colorată în galben, în timp ce cilindrul este hialin şi umflat.

Celule nervoase ale unor nuclei ai măduvei alungite şi ale coarnelor anterioare ale măduvei spinării sînt atrofiate, mai refringente decît de obicei / marginile lor sînt sinuoase şi adesea înconjurate de celule migratorii. Proliferarea celulară de la periferia vaselor lipseşte rar.

în meninge şi în straturile superficiale ale creierului, am constatat prezenţa corpilor sferici granuloşi sau lucitori şi prezenţa celulelor ce conţin granulaţiuni galbene. Unele granulaţiuni rămîneau colorate şi prin metoda Gram.

Aceste granulaţiuni semănau cu diplococi de **0,5—0,7** ţi. La animalele moarte în urma inoculării virusului fix, aîteraţiunile sistemului nervos central erau aceleaşi, dar mai puţin caracteristice decît cele descrise mai sus.

Eu am susţinut că aceste leziuni nu pot explica în mod suficient simptomele şi etiologia turbării. Am încercat să explic diferenţa ce există între leziunile produse de virusul de stradă şi acelea obţinute după inocularea virusului fix, prin rapiditatea acţiunii virusului fix. Acesta, într-adevăr, acţionează înainte ca leziunile vizibile să se poată dezvolta.

Schaffer[1]) studiind măduva unei femei de **40** de ani, moartă de turbare, semnalează leziuni analoge, ca infiltraţia difuză a substanţei cenuşii cu celule emigrate. în coarnele posterioare, aceste celule emigrate erau dispuse mai regulat decît în coarnele anterioare, unde ele erau cînd grupate, cînd diseminate.

Canalul central era umplut şi obliterat cu celule emigrate, iar epiteliul nici nu mai exista; totuşi, canalul îşi păstra configuraţia. Substanţa albă conţinea mai puţine globule sanguine. Ele se vedeau de-a lungul pereţilor care legau pia mater cu reţeaua nevroglică a canalului central. Vasele cele mai mari ale substanţei cenuşii erau înconjurate de celule migratorii ; lumenul lor era obstruat de glo-

£ y c n l ^ *Lyssa* (Archiv fur
Hogyes greşeşte cînd afirmă că Schaffer a ' dateazā din anul 1887,
lui Babeş, căci comunicarea lu? Babeş din 1887 nîf «
ftcata a lucrării din 1886, **citată de Hogyes însuţ** * traducere **ampli-**

bule roşii şi albe, iar adventicea prezenta o pronunţată infiltrar celulară.

Tunicile mijlocii şi interne ale arterelor nu prezentau alteraţiur remarcabile, iar teaca lor endotelială era totdeauna intactă. în conse cinţă, aîteraţiunile arterelor consistau într-o permeabilitate crescu a pereţilor lor şi o infiltrare a adventicei ; venele erau de asemen înconjurate de celule ; vasele mari de la periferia măduvei spinăr erau pline de sînge, dar fără infiltrare în adventice.

Schaffer afirmă că aceste vase nu au suferit procese infl matorii. Numai vasele substanţei cenuşii ale măduvei spinării şi m puţin cele ale substanţei albe au participat în mod considerabil procesele inflamatorii. Celulele nervoase ale coarnelor anterioa prezintă o atrofie pigmentară; pigmentul lor este sensibil cresc protoplasma apare ca o zonă periferică în care se încadrează pi mentul, care ocupă toată masa centrală. Nucleii şi nucleolii au d părut ; în locul lor se găseşte pigment granulos.

Celulele nervoase sînt înconjurate de spaţii dilatate ce conţin exsudat inflamator, care exercită o presiune pe nevrogiie şi mai a asupra celulei nervoase. Se înţelege că în aceste condiţii celula suportă numai o compresiune, dar suferă şi tulburări de nutriţ astfel se produce atrofia celulei. Pigmentul distruge mai întîi pro plasma, apoi nucleul şi, în sfîrşit, nucleolul. După ce pigmentul distrus complet celula, transformînd-o într-o simplă grămăjoară pigment, prelungirile celulare se separă de centrul lor trofic. Ace prelungiri detaşate de corpul celulelor formează masa granulo care înconjură celula atrofiată şi complet lipsită de prelungiri. Atr pigmentară a celulelor motrice nu ar fi deci, după Schaffer, d un fenomen cu totul pasiv.

în coarnele posterioare, aceste leziuni sînt mult mai pronunţ

Hemoragia pătrunde în spaţiile ţesutului vecin, simulînd n dopuri brune care *se* găsesc an vasele mari ale măduvei.

Nevroglia anumitor părţi ale coarnelor posterioare este raref sau chiar dispărută.

Substanţa cenuşie devine focarul inflamaţiei, pe cînd subst albă joacă un rol mai curînd pasiv.

Leziunile turbării predomină deci în coarnele posterioare ; le nile mielitice acute explică tulburările respiratorii, hiperexcita tatea reflexă şi cutanată. Leziunile coarnelor anterioare sînt a sorii şi secundare. Acest caz arată că putem obţine cu virusul o mielită acută şi completă, cu toate aîteraţiunile sale, structurale

Fără să vrem să contestăm localizările rabice în cazul descris de Schaffer, noi putem totuşi să le privim ca excepţionale, căci majoritatea leziunilor inflamatorii şi hemoragice sînt mai puţin pronunţate şi se găsesc mai adesea localizate In coarnele afiterioare.

Pentru Gamaleia[1]) nu există leziuni caracteristice turbării. Acest autor a observat totdeauna ca leziuni macroscopice ale măduvei, focarele de ramolisment. El conchide din cercetările sale că turbarea medulară este caracterizată prin necroză în focare.

Virusul rabic, spune Gamalela, nu are acţiune nocivă directă asupra sistemului nervos, el determină numai tulburări în circulaţia din centrii nervoşi. Tromboză capilarelor provoacă apariţia simptomelor acute, ale turbării, cînd compensaţia prin colaterale este insuficientă.

Dacă tulburările circulaţiei nu sînt compensate, ele determină asfixia locală şi necroza în focare. Gamaleia a formulat concluzia următoare :

„Clinic şi anatomic, turbarea este caracterizată prin asfixie locală şi necroză în focare".

Această opinie, bazată poate pe cîteva cazuri izolate, nu corespunde la ceea ce găsim de obicei în turbare, unde necroza în focare este departe de a fi o regulă. Nu putem nici să admitem pentru majoritatea cazurilor de turbare leziunea atrofică şi pigmentară a celulelor nervoase.

Laufenauer[2]), în numele unei comisii medicale instituite la Budapesta, cu scopul de a observa simptomele clinice ale turbării la om şi de a studia anatomia şi histologia patologică a acestei boale, afirmă că măduva spinării este sediul unei inflamaţiuni difuze ce interesează în acelaşi timp substanţa albă şi cea cenuşie ; ea are răsunet de asemenea asupra celulelor nervoase ce sînt atinse de atrofia pigmentară. Această atrofie este un fenomen pur pasiv, aşa cum susţine chiar Schaffer, datorit compresiunii corpului celular prin exsudatul ce ocupă spaţiile pericelulare.

Acest exsudat inflamator pătrunde de asemenea în substanţa albă şi produce acolo modificări în teaca de mielină a fibrelor nervoase.

Comisiunea conchide că cercetările histologice denotă existenţa unei mielite acute care se întinde de-a lungul întregii măduve a spi-

(N. ^) ; G * maleia ' *Sur les lesions rabiques,* **Annales de Flnstitut Pasteur, 1887**

1869, p. ^258^266 ^*A.).* ^ 6 ^ e r ^ »TMTM> Centralblatt fiir Neryenheilkunde,

nării, inflamaţia substanţei cenuşii fiind mult mai intensă decît infla-maţia substanţei albe. Coarnele posterioare constituie focarul de unde inflamaţia se întinde la periferie.

Ar exista mai întîi o poliomielită şi apoi o leucomielită.

Laufenauer, bazîndu-se pe cercetările sale, infirmă lucrăril lui: Benedikt, Kolesnikov, Forel, Gowers, Coat şi Weiler etc. •, dar toţi autorii care s-au ocupat de atunci cu histo logia turbării au confirmat leziunile inflamatorii, aproape totdeauna limitate la substanţa cenuşie. Lucrările lui Laufenauer pot f privite ca eronate.

Eu, dimpotrivă, am dat de la început leziunilor parenchimatoas o importanţă cu atît mai mare, cu cît ele permit să se explice c uşurinţă un oarecare număr de simptome importante.

3. LEZIUNI CELULARE. LOCALIZAREA LEZIUNILOR RABICE

In 1890, anatomia patologică a turbării intră pe o nouă cale, leziu nile celulelor nervoase şi raportul lor cu leucocitele începînd s atragă atenţia observatorilor.

Este drept că din 1875, Pokotilov[1]) insistase asupra modif cărilor care se produc în celulele nervoase, dar aceste modifică fuseseră contestate sau considerate ca leziuni secundare. Ele constau după Pokotilov, într-o umflare a corpului celular, un aspe tulbure şi granulos al protoplasmei şi apariţia unui depozit de pigme la periferia nucleului. Uneori celula nervoasă dispărea complet şi e înlocuită de o masă granuloasă.

Pokotilov atribuie acestor modificaţiuni o importanţă cons derabilă. El consideră astfel turbarea ca o inflamaţiune parenchim toasă a creierului, sub forma de mici focare izolate, mai pronunţa în lobii frontali, în măduva prelungită şi în porţiunea cervicală a m duvei spinării. Am văzut că astfel de modificări celulare au fost o servate şi de: Meynert, Kolesnikov, Vasiliev, fără aceşti autori să le fi atribuit o mare importanţă.

Weiler susţinuse că celulele nervoase ale coarnelor anterioa sînt lipsite de alungiri şi că au contururi precise ; la fel ca şi Kole nikov, el a observat nuclei iimfoizi în protoplasma anumitor e mente nervoase ; dar el considera aceste leziuni ca secundare.

[1]) Pokotilov, ***Pathologische Anatomie der Lyssa bei*** **der Moskauer Geselschaft fiir Chirurgie., citat dupa Popov, Virchow s Arch voi. 122 (N. A.).**

Ivanov, Gianturco, sînt de aceeaşi părere ; Schaffer considerase în acelaşi fel atrofia pigmentară a celulelor, ca un fenomen pur pasiv şi nu-i atribuise nici un rol în simptomatologia infecţiunii rabice.

Contrar opiniei lui Schaffer, Popov consideră această atrofie pigmentară ca un fenomen activ, datorit unei tulburări particulare a nutriţiei celulare, a cărei cauză este necunoscută. Aceste tulburări celulare, spune Popov, sînt mai accentuate în coarnele anterioare, adică în celulele cu funcţiuni motrice.

în bulb, care este locul de predilecţie al virusului rabic, leziunile interesează în special celulele motrice.

în scoarţa cerebrală, celulele lobului frontal şi ale lobului paracentral erau mai atinse decît acelea ale lobului occipital.

Din toate aceste constatări, Popov conchide că procesul patologic are o predilecţie pentru elementele motorii.

După acest autor, ar exista un paralelism cu simptomele clinice în care predomină tulburări motorii ; la început se observă .mai ales simptome de excitaţiune, care fac loc imediat simptomelor de depresiune a sferelor motrice.

Popov nu admite opinia lui Schaffer, în ceea ce priveşte localizarea virusului rabic ; el susţine că aîteraţiunile cele mai importante nu există exact în porţiunea măduvei care corespunde locului muşcăturii. Cum leziunile descrise de Pokotilov şi Popov nu sînt caracteristice şi cum leziunile celulare şi pericelulare esenţiale ale turbării nu sînt descrise în aceste lucrări, nu putem atribui autorilor meritul de a fi dovedit natura nervoasă parenchimatoasă a turbării. Iată aici rezultatele unei serii de cercetări, pe care le-am publicat în 1899[1]).

După constatările mele, găsim totdeauna în turbarea de stradă leziuni fie generale, fie localizate, ale sistemului nervos şi ale ganglionilor nervoşi. Leziunile generale sînt: 1) hiperemia, diapedeza perivasculară cu exsudaţia seroasă, fibrinoasă şi hialină, dilataţiunile spaţiilor limfatice; 2) hemoragiile planşeului şi ale coarnelor anterioare în jurul canalului central ; 3) leucocitoza polinucleară şi emboliile leucocitare ale micilor vase ; 4) masele hialine şi focarele hemoragice ; 5) *corpusculi particulari, ovoizi, hialini, în celulele nervoase* / 6) *granuîaţiunile particulare* în interiorul leucocitelor din vase, *în celulele nervoase,* mai ales în neuronii motori 7) acumu-

[1]) Annales de l'Institnt de Bacteriologie, Bucarest, 1889 (N. A.).

iarea leucocitelor în jurul şi în celulele nervoase mai ales ale bulbului şi ale coarnelor anterioare ; 8) o *poliomielită* vasculară şi *parenchimatoasă.*

într-o nouă lucrare, bazată pe examenul clinic şi histologie a cazuri de turbare la om, Schaffer[1]) pare să fi abandonat ideea c virusul rabic este localizat de obicei în bulb. El afirmă că examenu microscopic pune în evidenţă totdeauna leziunile importante, *da acestei leziuni nu se găsesc decît în măduva spinării.*

Măduva prelungită este numai congestionată în timp ce centr nervoşi superiori nu prezintă nimic special, în afară de hiperemi

Aîteraţiunile măduvei spinării prezintă caracterele unei mieli complete. în substanţa albă, el a găsit o infiltraţiune foarte intensă în substanţa cenuşie, infiltraţiunea era de asemenea foarte inten şi leucocitele erau dispuse în grupe care corespundeau distribuţi nilor vasculare, în timp ce în cornul anterior ele corespundeau di tribuţiei celulelor nervoase. Canalul central era înconjurat de grăme de leucocite.

Adventicea vaselor era foarte bogat infiltrată. Anumite va erau pline de globule roşii dilatate sau alterate; tocmai această i filtraţiune este cauza hemoragiilor capilare şi chiar a vaselor ma ale măduvei.

Hemoragiile nu erau localizate numai în coarnele posterioa locul de predilecţie în turbare. într-un caz ele au fost găsite foa net şi în jurul canalului central şi în coarnele anterioare.

în focarele hemoragice mari s-a remarcat de asemenea dege rescenta măduvei. Hemoragia a împins ţesuturile de o parte şi a format măduva spinării. Infiltraţia leucocitară era răspândită d lungul întregii măduve.

Segmentul în care iniiltraţia era cea mai mare, corespun totdeauna sediului muşcăturii. Schaffer credea chiar că s-ar pu fixa astfel locul muşcăturii, fără a se şti unde a existat el.

Endoteliul vaselor fiind umflat şi turgescent, umplea lume vasului: adventicea prezenta o infiltraţiune hialoidă.

Schaffer clasifica inflamaţia măduvei în două tipuri : a) o filtraţie caracterizată prin prezenţa celulelor rotunde ce masche aproape total elementele nervoase; b) alteraţiuni profunde structurii celulelor nervoase cu o uşoară infiltraţie limitată numai adventicea vaselor mici.

[1]) Schaffer, *Pathologie und pathologische Anatomie der Lyssa,* Zeigler's trăge, 1890, voi. VII (N. A.).

în afara acestor leziuni caracteristice mielitei, Schaffer menţionează încă o dată leziunile celulelor nervoase ale coarnelor anterioare. Aceste celule prezentau modificările cele mai variate, desemnate de Schaffer sub.numele de: *degenerescentă fibrilară, degenerescentă hialină, tumefiere omogenă, sfărîmarea corpului celular.*

Aceste leziuni erau caracterizate printr-un număr considerabil de mici vacuole care dădeau celulei un aspect de sită, *dezagregare granuloasă, vacuolizare şi atrofie pigmentară, în sfirşit, degenerescenta nucleului.*

Aceste diverse forme coexistau şi Schaffer le considera ca etapele diferite ale unei aceleiaşi forme de degenerescentă,

în timp ce odinioară acest autor considera atrofia pigmentară ca rezultatul unei tulburări nutritive determinate de presiunea exercitată de exsudatul pericelular, el se îndoieşte acum asupra naturii acestei atrofii şi susţine că în turbare, inflamaţia constituie o excitaţiune care provoacă creşterea pigmentului şi în consecinţă degenerescenta pigmentară. *Aîteraţiunile cele mai accentuate existau la nivelul ventriculului al 4-lea.* în această regiune, infiltraţia era foarte mare şi la nivelul perechii a 8-a, a 10-a şi a 12-^a a nervilor cranieni, extravazarea leucocitelor era foarte intensă. în urma inoculării subdurale a virusului, leziunile în centrii superiori şi în măduva alungită erau considerabile ; dacă se inocula virusul în nervii periferici, leziunile cele mai accentuate apăreau în segmentele măduvei corespunzătoare acestor nervi. Leziunile cele mai pronunţate erau în măduva lombară dacă se inocula virusul fix în sciatic, fie în regiunea cervicală cînd se inocula în median.

Simptomele spinale şi bulbare atît de intense şi violente pot fi explicate nu numai ca manifestări mielitice, ci şi ca rezultatul acţiunii toxinei rabice ce ar putea fi comparată cu stricnina.

Leziunile ce apar succesiv ne arată calea urmată de virusul rabic în propagarea sa ; nu există excepţie de la această regulă.

Schaffer formulează concluziile sale astfel:

1. Există în turbare o mielită completă care interesează mai ales elementele nervoase şi care este asociată cu o nevrită a ţesutului.

2. Această mielită acută apare sub două forme : a) infiltraţie intensă fără necroză remarcabilă ; b) infiltraţie mai puţin pronunţată, dar cu ramolismente.

3. Distrugerea măduvei spinării porneşte din anumite puncte ale sistemului nervos şi progresează gradat spre centrii superiori ; se poate deci urmări histologie calea urmată de virusul rabic.

CAPITOLUL XI

LUCRĂRI MAI RECENTE ASUPRA LEZIUNILOR RABICE

: 1. Lucrări asupra leziunilor rabice : reţeaua cromatică, neurofibrile, noduli rabici. Comparaţia între leziunile fine din turbare şi din alte maladii acute ale centrilor nervoşi. Valoarea diagnostică a leziunilor rabice. 2. Lucrările lui Golgi. 3. Raportul virusului cu leziunile celulei nervoase. 4. Leziuni precoce ale centrilor nervoşi in turbare. 5. Leziunile neurofibrilelor în turbare. Lucrările lui Ramon y Cajal şi Daimado, Garcia, Marinescu, Babeş.

1, LUCRĂRI ASUPRA LEZIUNILOR ŞI NODULILOR RABICI

în 1892, am descris diverse caractere ale leziunilor histologic ale turbării, care pot servi în diagnosticul boalei[1]).

Se întîmplă adesea să nu poţi observa simptomele animalul care a muşcat; medicul ezită atunci să recomande tratamentul ant rabic şi bolnavul întîrzie să se trateze. Cînd turbarea animalului ca a muşcat nu este decît probabilă, este totuşi util de a avea pe cît repede posibil certitudinea faptului şi de a putea reda liniştea bo navului.

Există cazuri unde simptomele turbării pot fi confundate cu c ale unei maladii diferite, de exemplu cu epilepsia. Există altele, care găsim măduva animalului turbat putrefiată, alterată sau cons vată în spirt animalele inoculate cu această măduvă sucombă atu printr-o septicemie sau rămîn sănătoase, în timp ce cîinele era tur

Toate aceste dificultăţi m-au decis de la începutul studiilor. m asupra turbării, să găsesc un mijloc de diagnostic rapid şi si Această boală, aşa de bine caracterizată prin tot cortegiul său simptome atît de constante, trebuie să prezinte de asemenea lez caracteristice în *centrii* nervoşi şi mai ales în nucleii care prezide producţia acestor simptome.

Am cercetat deci existenţa leziunilor în nucleii motori ai bului, ai măduvei şi mai ales în substanţa cenuşie care circum marea cavitate a creierului. Rezultatele lucrărilor mele asupra l

•) **Babeş, *Sur certains caracteres des lesions histologiques de la* Annaîes de l'Institnt Pasteur, avril 1892 (N. A.).**

nilor rabice ale centrilor nervoşi, relatate în precedentul capitol, pot fi rezumate în felul următor :

1. La animalele moarte de turbare de stradă se găseşte de obicei o hiperemie şi un edem acut general al meningelor cerebrale şi medulare, hemoragii acute şi localizate în jurul anumitor vase. Se constată o multiplicaţie a celulelor plasmatice şi creşterea substanţei reticulare, de natură fibrinoasă, între straturile meningelor.

2. Epiteliul canalului central cerebro-spinal a proliferat. în substanţa cenuşie ce înconjură canalul şi mai ales în cea a planşeului, se găsesc adesea hemoragii, cîteodată simetrice.

La microscop se vede adesea o obliterare sau o tromboză a vaselor cu o substanţă reticulară, hialină, pigmentată, cu leucocite sau cu globule hialine. Se observă adesea o degenerescentă hialină sau o inflamaţie a tunicelor vasculare. Sîngele extravazat conţine de asemenea multă substanţă hialină. Hemoragiile sînt adesea limitate de teaca limfatică a vaselor. în acelaşi timp, găsim frecvent modificări în epiteliul ventriculelor şi al canalului central. Acesta din urmă este adesea umplut cu sînge şi cu mase hialine sau granuloase.

3. Se observă cîteodată cu ochiul liber, mici focare de degenerescentă în substanţa cenuşie, dar adesea le cauţi în zadar.

4. Leziunile cele mai constante sînt de natură mieroiseopică; ele se găsesc mai ales în substanţa cenuşie care înconjură canalul cerebro-spinal şi în nucleii motori ai bulbului şi ai măduvei. Aceste leziuni constau la început 'într-o hiperemie şi într-o acumulare în jurul micilor vase a celulelor embrionare de origine epitelială sau migratorie.

5. Celulele nervoase sînt cîteodată modificate ; leziunile acestor elemente sînt destul de caracteristice ; ele consistă în semne de proliferare şi în prezenţa micilor globule hialine cu un corpuscul central înconjurat de o zonă clară [1]).

Se constată cîteodată, fie prezenţa mai multor celule mici în locul uneia mari, fie o degenerescentă uniformă şi adesea vacuolară cu micşorarea sau dispariţia nucleului sau a reţelei cromatice. Aceste celule conţin adesea pigment. Adeseori elemente rotunde mononucleare, de natură limfatică, mai rar polinucleare, inundă chiar protoplasma celulei şi umplu spaţiile pericelulare dilatate, formînd mici nuclee.

[1]) ... neîndoielnic că acftf'i 'corpusculi pe care i-am descris şi arătat în 1892, simt corpusculii pe care N e g r i i-a descris mai tîrziu.

6. Leziunea substanţei medulare este mai puţin pronunţată; consistă mai ales într-un edem al tecii mielinice a fibrelor nervoa

7. Găsim (în anumite celule plasmatice, în interiorul şi în ju vaselor, adesea în leucocite, în spaţiile limfatice, în părţile alter în anumite celule nervoase sau în teaca dilatată a fibrelor nervoa granule rotunjite sau amiboide cu un diametru de aproximativ 1 pigmentate sau colorabile cu culorile de anilină şi care în parte să posede mişcări proprii.

Aceleaşi leziuni au fost descrise mai tîrziu de diferiţi aut care au adăugat la aceste cercetări detalii controversate. As S c h a f f e r consideră ca un lucru particular anumite granulaţ protoplasmatice sau pigmentare ale celulelor nervoase şi ale nuc ului, precum şi striuri protoplasmatice mai pronunţate. El insistă asemenea asupra acumulării de celule limfatice în jurul celul nervoase, mai ales în coarnele anterioare. El atribuie o oarec importanţă leziunilor fibrelor nervoase şi atrofiei pigmentare gă în turbare ; el insistă asupra localizării leziunilor la nivelul nucle motori. Totuşi P o p o v şi chiar eu nu putem confirma datele ace savant asupra localizării constante a mielitei şi a specificităţii mentului sau a cîtorva granulaţiuni. Mai mult, am constatat în multe alte leziuni acute ale măduvei, leziunile celulelor ganglio descrise de S c h a f f e r.

într-o lucrare făcută în colaborare cu dl. M i h ă i l e s c u [1]), constatat în afara leziunilor indicate că alteraţia celulelor nerv esite de obicei însoţită de o modificare a reţelei cromatice a aces pusă în evidenţă cu albastru de metilen în piesele fixate în al Am demonstrat existenţa acestei reţele şi a acestor modificări Congresul internaţional din Berlin, în 1890.

Această reţea cromatică, descrisă mai tîrziu de N i s s l, dispusă în turbare, într-un mod particular. în timp ce, în cel normale substanţa cromatică este distribuită regulat în toate celu în turbare, ea este cînd acumulată sub formă de mase stalactif în jurul nucleului cînd el se aflã la periferie, cînd produce o d sare periferică şi o compresiune a nucleului. într-o perioadă avansată, reţeaua cromatică dispare complet.

în aceeaşi comunicare, am arătat o altă reţea sau mai c *fibrile* puse în evidenţă în celulele modificate prin mordanţi şi

[1]) Annales de l'Institut de Bacteriol. de Bucarest et These de do Bujcareist, 1889 (N. A.).

nu sînt decît neurofibrile îngroşate, descrise mai tîrziu de Ramon y Cajal.

Celulele modificate sînt înconjurate de o zonă de celule embrionare. Intre aceste celule, se distinge o reţea limfatică dilatată şi puţină substanţă rigidă, cu aspect cheratinizat, formînd fragmentele unei reţele subţiri. Adesea acest focar conţine puţin pigment negru intra- şi intercelular.

Cum starea embrionară a micilor vase, mai ales a regiunilor motorii, la fel cu alte leziuni indicate, se regăsesc în multe alte tulburări acute ale sistemului nervos central, aceste leziuni, cu toată constanţa lor, nu sînt suficiente pentru a ne furniza o metodă de diagnostic pentru turbare. Micile focare embrionare bine distincte, ce înconjură fie o singură celulă nervoasă, fie un grup foarte mic de celule ce provin din multiplicaţia unei singure celule, dau din contra un ansamblu foarte caracteristic, pe care nu l-am regăsit astfel localizat în nici o altă boală a sistemului nervos.

Leziunile rabice comparate cu leziunile altor maladii acute ale centrilor nervoşi

Leziunea inflamatorie ocupă în unele din aceste maladii regiuni mult mai întinse; ea invadează vasele şi de obicei, în acelaşi timp, substanţa medulară. Leziunea nucleilor motori în afecţiunile nerabice este mult mai'întinsă, mai sistematizată şi rar atît de acută ; nu găsim acolo, nici localizarea descrisă pentru leziunile rabice.

Pentru a fi sigur de specificitatea leziunilor găsite în turbare, am examinat la cîine şi la om un număr de maladii nervoase acute, care interesează regiunile motrice. La cîine, anumite cazuri de boală a cîinilor tineri, cu formă nervoasă, arată leziuni mai mult sau mai puţin asemănătoare cu leziunile rabice. Totuşi se observă uşor diferenţele următoare : 1) în maladia cîinilor tineri, leziunea perivasculară (diapedeză, mase hialine) este mult mai intensă şi mai ales focarele sînt mult mai întinse decît în turbare ; 2) nu găsim decît rar o localizare a focarelor inflamatorii în jurul celulelor nervoase; 3) se observă de obicei leziuni manifeste ale substanţei albe; 4) bulbul, substanţa cenuşie din jurul canalului cerebro-spinal, sînt mai puţin alterate şi nu prezintă micii nuclei atît de caracteristici în turbare.

în boalele experimentale, toxice sau traumatice, descrise de Popov (Beitr. zur Kenntn. d. acuten tox. Myelitis, 1882) şi de mine cu Irsai (Experim. Beitr., etc, Arch. f. Dermat, 1878), se observă leziune mai mult parenchimatoasă cu hiperemie, exsudaţie a maselo hialine, degenerescentă a celulelor şi mai ales a fibrelor nervoase leziunile inflamatorii ale vaselor sînt mai puţin pronunţate. Nu am putut constata nuclei embrionari localizaţi în jurul celulelor nervoas ale nucleilor motori.

La cîinii morţi prin asfixie se observă uneori o dată cu congestia prezenţa celulelor limfatice, ce înconjură anumite celule ganglionare Aceste celule limfatice sînt puţin numeroase, celulele ganglionar sînt intacte ; leziunea, nu prezintă topografia descrisă în turbare.

La om, mai ales paralizia bulbară, atrofia musculară progresiva paralizia infantilă şi anumite cazuri de paralizie ale lui Landry da leziuni într-un fel asemănătoare leziunilor rabice; aceste leziuni îns nu pot da niciodată loc la confuzii. în paralizia bulbară, măduva es în general intactă. Leziunile încep printr-o proliferaţie a nevrogliei aceasta determină o atrofie a grupelor celulare şi n-am putut consta niciodată zona elementelor embrionare migratoare atît de caracteristice în turbare.

Astfel nodulii rabici, totdeauna ascuţiţi şi mai puţin limitaţi coarnele anterioare, nu vor putea fi confundaţi cu leziunile mai vech adesea sclerotice şi atrofice din atrofia musculară progresivă.

Singură paralizia infantilă acută infecţioasă prezintă regulat poliomielită cu noduli în jurul şi pe socoteala celulelor nervoa Dar aceşti noduli se disting net de nodulii rabici, prin apariţia aproa exclusivă a polinuclearelor, care produc prin invazia lor în ma distrugerea mai mult sau mai puţin completă a celulelor nervoa Mielită acută a omului este precum se ştie, cînd sistematică, cî insulară sau difuză, transversală, ascendentă sau descendentă. prezintă, chiar în cazuri acute, leziuni parenchimatoase : edem, p liferaţia nevrogliei, apariţia celulelor granulo-grăsoase ; vasele s de obicei puţin modificate. Mai mult, aceste leziuni sînt rareori li tate la partea cenuşie şi motrice a sistemului nervos central. Nu v putea deci niciodată să confundăm leziunile evidente şi macrosco ale acestei maladii, cu leziunile histologice ale turbării.

Mielită acută prezintă de la început o degenerescentă .foarte p nunţată, cu apariţia în jurul vaselor şi parenchimului de glob granulo-grăsoase în mase mari, cu leziuni intense dar limitate, părţile care se recunosc de obicei cu ochiul liber ca fiind cele atinse de maladie. Există totuşi cazuri de mielită acută, unde găsim decît leziuni nodulare microscopice. Dar în acest caz/ pre

şi în anumite cazuri de maladie a lui Landry, nu găsim nici nuclei de inflamaţie limitaţi la regiunile motrice ale substanţei cenuşii, nici dintre acei noduli, care se găsesc în jurul anumitor celule nervoase, în turbare.

Intr-un caz de tetanos la om şi într-altele de eclampsie puerperală (nefritică), am găsit leziuni ale sistemului nervos central care seamănă mult cu leziunile rabice. Dar în aceste cazuri acumulările celulare, cu toate că sînt adesea miliare, există în jurul micilor vase >, regiunile erau mai puţin limitate şi nodulii mici, al căror raport cu vasele nu era evident, nu erau situaţi în jurul celulelor nervoase.

Presupunînd chiar că leziunile turbării nu au absolut nimic caracteristic şi că ele se pot găsi în mielite difuze foarte acute sau în paralizia lui Landry, constat totuşi că nici în cărţi, nici în experienţele mele personale, nu am întîlnit un caz asemănător. Noi putem deci privi leziunile rabice ca fiind caracteristice.

In alte maladii infecţioase, am găsit de asemenea leziuni histoiogice caracteristice în ansamblu, chiar dacă erau compuse din elemente nu absolut specifice. Astfel, s-au recunoscut şi privit ca specifice leziunile tuberculozei, înainte de descoperirea bacilului care o produce; această boală nu oferea atunci nici un element absolut specific.

In turbare (boala în care creierul şi măduva sînt atinse de virus), virulenţa este poate legată cu elementele care fac parte din nodulii caracteristici.

Comparînd măduva rabică cu cea a animalelor moarte de tetanos sau intoxicaţie, se constată adesea în aceste ultime cazuri aceeaşi hiperemie, aceeaşi infiltraţie celulară şi aceleaşi mase hialine în pereţii vasculari. Dar se caută în zadar o localizare miliară a acestor leziuni în părţile indicate : nu se găsesc insulele inflamatorii pericelulare din turbare.

Valoarea diagnostică a leziunilor rabice

Rezulta din aceste examene comparative şi din constatările diferiţilor auton asupra leziunilor turbării, că se găsesc în această ma adre focare nnhare în substanţa cenuşie şi mai ales în regiunile

lor gLT i F " * * Particularit^ prin forma şi sediul
lor. Grupul nucleilor embrionari din jurul anumitor celule nervoase

modificate reprezintă, după mine, particularitatea cea mai carac ristică.

Pentru a mă asigura de valoarea diagnostică a ansamblului lezi nilor rabice şi mai ales a micilor focare pericelulare, examinez mulţi ani piesele, măduvă sau creier, ce ni se trimit împreună persoanele muşcate.

Procedez în felul următor :

Bucăţi de măduvă sau de creier de 5—10 mm² pe 3 mm grosime, sînt fi în alcool absolut sau în formol, în timp ce o parte din măduvă este inoculată trepanaţie la cobai sau iepuri. A doua zi putem face cupe subţiri pe care colorăm cu albastru de metilen Loffler sau cu fuxină fenicată. în cîteva mi piesele sînt colorate : se spală cu apă distilată; după ce au fost deshidrat le limpezim în esenţă de micşunea şi se pun în ba;lsaim de Canada. Putem piese microscopice o oră după ce a fost adus creierul, punînd o bucată sub de bulb în formol pentru 1/2 oră şi făcînd cupe cu microtomul, la gheaţă.

Prin acest procedeu, substanţa medulară nu este bine cons vată, dar, aşa cum ne-au arătat cercetările noastre, substanţa este foarte puţin modificată în turbare.

Aceste modificări sînt foarte puţin caracteristice le putem glija deci în acest examen. Din contra, substanţa cenuşie şi produ proliferaţiei şi inflamaţiei sînt foarte bine conservate şi foarte colorate prin acest procedeu rapid. La o mărire mică, se văd în mod izbitor grupele celulelor motorii ale regiunilor interes Printre aceste celule, unele sînt de obicei palide, vacuolare, cu lungirile desprinse, cu nucleul modificat (în cariochineză avor cîteodată), invadate de mici celule rotunde mononucleare şi forn centrul unui mic nodul, compus el însuşi din elementele mono cleare semnalate mai sus. Se observă în acelaşi timp vasele pro rate, uneori dilatate, ce cuprind multe leucocite, fiind înconjurat spaţii limfatice dilatate şi umplute cu elemente embrionare, cîteo pigmentate.

Prezenţa acestor noduli pericelulari caracterizează mai leziunea.

Iată aici unele din primele cazuri în care acest examen ne-a informaţii atît de utile.

I. Petrache Grigoriu, în vîrstă de 37 de ani, din Băieni (Covurlui), este m în 15 octombrie de clinele său, care a revenit acasă după o absenţă de 3 Chiar în aceeaşi zi, clinele este ucis şi se trimite la institut bulbul şi creier glicerina. Autopsia a fost neglijată.

La 17 octombrie primim piesele ; de punem în alcool, după ce le-am fixat licoarea lui Fleming. în 20 octombrie, ise fac cupe ; le colorăm cu albast

metilen. Se constată abundenţi noduli rabici în jurul celulelor nervoase ale bulbului, mai ales în nucleii pneumogastrici şi ai nervului hipogastric.

Un iepure inoculat moare de turbare.

II. Un ţăran, Gavril Prepeliţă, în vîrstă de 40 de ani, din Ciumuleşti (Suceava), este muşcat în 22 octombrie de un cîine străin, suspect de turbare, asupra căruia nu ni se dau informaţii.

La 3 noiembrie, primim creierul cîinelui în glicerina. îl fixăm în alcool absolut şi în **5** noiembrie se fac cupe. Se constată la microscop numeroşi noduli rabici dedesubtul ependimului planşeului celui de-al 4-lea ventricul.

Un iepure injectat moare de turbare după 30 de zile.

III. Anton Sichni, în vîrstă de 43 de ani, din Roman, este muşcat la 31 octombrie de un cîine suspect, care a fost omorît.

In cupele făcute după fixarea în alcool, se observă un mare număr de noduli rabici caracteristici, mai ales în jurul celulelor nervoase ale planşeului celui de-al 4-lea ventricul, dedesubtul ependimului.

Un iepure inoculat în acelaşi timp moare de turbare la 24 noiembrie.

IV. Un cîine prezentând simptome suspecte, moare de turbare la institut. Se constată leziunile anatomice de turbare. Se fixează creierul, bulbul şi măduva animalului în alcool absolut. Două zile după aceea se pot observa în cupele colorate cu fuxină, numeroşi noduli în jurul celulelor motrice în nucleii planşeului celui de-al 4-lea ventricul, mai ales [în cei] ai nervului hipoglos şi în coarnele anterioare ale măduvei cervicale.

Un iepure inoculat cu această măduvă moare de turbare 18 zile după trepanaţie.

V. în aceeaşi zi, omoram un cîine suspect, şi se fixează bulbul şi măduva în alcool. A doua zi, facem cupele. Nu observăm noduli pericelulari.

Un iepure inoculat cu măduva acestui cîine rămîne sănătos.

, VI. Un copil, Măria Ionica Ferraru, din Slatina, în vîrstă de 8 ani, este muşcată la 7 noiembrie de un cîine prezentînd simptomele turbării.

La 12 noiembrie, primim cîteva fragmente din bulb şi creieraş conservate în glicerina. După fixarea în alcool absolut facem cupei Se constată, în punctele ce corespund celui de-al 4-lea ventricul, o dilataţie considerabilă a vaselor, cu hemoragii, precum şi cîţiva noduli rabici.

Un iepure injectat **moaie** de turbare.

VII. Petru J. Ştefănescu, lucrător la Turnu-Severin, este muşcat la 18 noiembrie de un cîine suspect, care este omorît în aceeaşi zi.

La 25 noiembrie, primim creierul animalului. Facem cupe după fixarea în alcool absolut. Se constată prezenţa cîtorva mici noduli rabici în jurul celulelor cornului lui Ammon.

Un iepure injectat moare de turbare.

VIII. Dan Dragu Cescu, în vîrstă de 21 de ani, soldat din Rîmnicul-Vîlcea, este muşcat în 6 decembrie de un cîine suspect, care a fost ucis.

Pjimim la 10 decembrie bulbul animalului. în leziunile obţinute prin procedeul indicat, se constată vase dilatate şi hemoragii la baza celui de-al 4-lea ventricul. Anumite celule nervoase sînt înconjurate de elemente embrionare, mai ales de-a lungul rafeului. Aceste celule sînt în acelaşi timp mai palide şi cîteodată fără nucleu.

în acest caz, leziunea este mai difuză.

Deci se observă că, dacă se obţine creierul şi mai ales bulbul sau mă animalului suspect conservate în glicerina, examenul histologie al acestor p poate completa rezultatul observaţiei şi autopsiei cîinelui şi să se uşureze a diagnosticul rapid asupra turbării.

Trebuie făcute deci cupe care să intereseze ventriculele, bulbul sau p cervicală a măduvei. A doua zi sau chiar o oră după ce-am fixat piesele, găsi alături de hiperemia şi de focarele embrionare perivasculare mai puţin c teristice, mici noduli formaţi dintr-o zonă de celule embrionare, ce înconju celulă nervoasă mai mult sau mai puţin degenerată sau în proliferare.

Sînt totuşi destul de departe de a privi această constatare c dovadă absolută, sau să vreau să suprim prin folosirea acestui cedeu rapid, celelalte mijloace de diagnostic, ca observarea s tomelor şi experimentarea pe animal, care dau probe absolute. în anumite cazuri [ca cele] indicate mai sus, constatarea nodu descrişi va fi folositoare. Din punct de vedere practic, putem conchide că *alături de observaţia şi autopsia cîinelui turbat, menul histologie ai sistemului său nervos central, nu trebuie ne*

Nu trebuie renunţat la acest examen decît dacă creierul a lului turbat este complet macerat sau atît de stricat, încît orie anatomică ar fi imposibilă.

Dacă după un examen minuţios al părţilor indicate nu nici un nodul miliar perivascular sau pericelular, este foarte babil că animalul care a muşcat să nu fi fost turbat: din c prezenţa leziunilor descrise şi mai ales a nodulilor pericelulari, dează în favoarea turbării.

Aceşti noduli sînt mai puţin pronunţaţi la animalele moart prima perioadă a turbării: ei sînt mai aparenţi la cei ce au suc in urma boalei. In cazurile prelungite, infiltraţiunea celulară foarte pronunţată şi devine mai difuză.

2. LUCRĂRILE LUI GOLGI

Golgi[1]) a publicat o serie de lucrări asupra leziunilor minate de turbare în centrii nervoşi ; el le-a rezumat într-un a apărut în 1894.

El afirmă, de la început, că turbarea experimentală dă l foarte tipice. Această opinie nu a fost admisă de autorii care ocupat, după el, de leziunile rabice.

Golgi, Berliner Klin. Wschr., 1894, nr. 14 (N.A.).

Golgi atrage atenţiunea că aîteraţiunile descrise şi reproduse de el pot fi puse în evidenţă numai prin metoda sa de colorare. El îşi propune să demonstreze că metoda sa nu serveşte exclusiv la studiul structurii normale a sistemului nervos central; ea poate de asemenea să fie utilă şi în patologie, lămurind numeroase alteraţiuni patologice ce nu pot fi observate prin alte metode.

Golgi expune cercetările sale în felul următor:

I. *Structura nucleilor.* Aceste alteraţiuni sînt examinate de autor :

a) în endoteliul vaselor, în celulele nevrogliei, în celulele epiteliale ale ependimului.

b) în celulele nervoase ; este vorba de alteraţiuni difuze datorite în speciaL unui început de dezvoltare progresivă. El a observat în celule, forme ce amintesc diferitele faze a cariochinezei {umflare, dispariţia caracterului vezicular, apariţia fusurilor, ghemuri ecuatoriale stelate).

Totuşi, un examen atent arată că masele de cromatină nu au regularitatea, şi continuitatea caracteristică fibrelor cromatice ale stromei nucleare active.

Dimpotrivă, ele se prezintă sub forma unor fragmente mici şi scurte, neregulate, aşa cum se văd în celulele în regresiune. Caracterul granulos, încreţit, deformarea şi aspectul atrofie al celulei, arată că este vorba mai curînd de o regresiune.

Aceste alteraţiuni s^au găsit la iepurii morţi, înaintea apariţiei simptomelor de turbare paralitică. Formele clasice de mitoză s-au găsit în celulele de la-suprafaţa circumvoluţiunilor creierului, 4—6 zile după inoculare.

Această constatare ar demonstra că manifestările anatomice ale turbării pot fi observate Înaintea tulburărilor funcţionale.

II. *Aîteraţiunile formei şi structurii celulelor nervoase.* Aceste leziuni erau întinse şi aveau caractere deosebite. Autorul le-a grupat în felul următor :

a) Celulele nervoase devin mai subţiri, în interiorul lor apar vacuole care se transformă în vezicule. în prima fază, celulele par numai puţin umflate : substanţa celulară e mai transparentă şi mai puţin avidă de colorant; în a doua fază (de vacuolizare) apar în corpii celulari cavităţi mai mult sau mai puţin mari (în special în porţiunea profundei a celulelor lui Purkihje), care sînt străbătute de ramificaţiuni fine, ce pot fi recunoscute ca restul unei substanţe celulare distruse.

Volumul celulei este considerabil mărit, dar ceea ce este mai caracteristic este transformarea veziculară a celulei. Corpul celular este de 3, 4, 5 ori mai mare decît în stare normală. Periferia este reprezentată printr-o linie puţin refringentă, care are aparenţa unei membrane subţiri. în celulele lui Purkinje, protoplasma celulară este reprezentată printr-o mică grămadă protoplasmică ce ocupă periferia lor şi de unde pornesc prelungirile protoplasmice. Un rest de substanţă celulară se prezintă sub forma unei zone mici foarte refringente, situată în profunzimea corpului celular şi din care porneşte cilindraxul. Nucleul este situat de obicei în partea superioară a celulei şi se observă destul de des şi

în mijlocul veziculei. Aceste faze de alterare sânt vizibile toate deodată fie acelaşi animal mort de paralizie rabică, fie la mai multe animale ce prez fie o fază, fie alta. Aceste alteraţiuni există de asemenea In celulele nervoase creierului, ale măduvei alungite şi ale măduvei spinării.

în această porţiune a sistemului nervos, Golgi găseşte leziunile des mai ales în cazurile de turbare de stradă.

b) Celulele, ca şi prelungirile lor, sînt mai mult sau mai puţin alterate ; văd tumefacţii circumscrise sau difuze, încreţituri cu pierderi de substanţă, proces de atrofie progresivă ce Înglobează prelungirile protoplasmatice.

Aîteraţiunile prelungirilor Încep de la originea lor şi se întind pîn diviziunile cele mai fine ; acestea au un aspect şi mai varicos decît în normală.

Ramificaţiile celulelor ganglionare ale diferitelor părţii ale 'centrilor ne prezintă alteraţiuni destul de caracteristice ; ele pierd omogenitatea lor şi un aspect granulos cu umflături difuze, aşa fel, încît par varicoase.

Aliteraţiuniie morfologice pot fi puse în evidenţă prin colorări argentice. lungirile cilindraxice par mai rezistente decît prelungirile protoplasmatice substanţa celulară se pot distinge clar, chiar şi In fragmentele amorfe ale lelor, resturile prelungirilor cilindraxice. Aîteraţiunile celulelor sînt dispus focare. Lîngă zonele mai mult sau mai puţin întinse, formate din celulele rate In diferite feluri, se mai observă şi alte zone a căror celule au un a normal.

c) Degenerescenta granulo-grăsoasă a celulelor nervoase este foarte frec şi reprezintă o fază avansată a procesului morbid. Există o adevărată distrug celulelor nervoase, mai ales cînd boala este prelungită.

Nucleul este deviat iîntr-o anumită direcţie, în timp ce corpul celular ar aspect foarte granulos, fiind tumefiat sau atrofiat, şi prezentînd o degeneresc granulo-grăsoasă avansată. Aceste alteraţiuni depărtează celula de tipul obişnu celulelor nervoase centrale. Nucleul este dislocat, împins la periferia c şi de obicei în direcţia unei prelungiri. Această dislocare a nucleului este ţită de alterări ale însăşi structurii lui. Nucleul este atrofiat, marginile sînt mai puţin precise şi cîteodată este redus la o mică grămăjoară de subs care se colorează intens.

în unele celule, nucleul lipseşte complet, în timp ce în altele, el ră ca o mică grămăjoară de substanţă granuloasă.

Acest proces atrofie avansat se întîlneşte în fazele mai înaintate, cu sim paralitice pronunţate. O altă alteraţiune a celulelor este caracterizată prin marea în corpul celulei a unei zone periferice cu aspect omogen, conţinînd odată nuclei vizibili sau mici grămăjoare granuloase puternic colorate.

d) Leziunile ganglionilor intervertebrali prezintă totdeauna un aspect teristic ; celulele rotunde sînt acumulate şi vasele dilatate. Celulele ne sînt invadate cu vezicule, protoplasma conţine granulaţiuni şi periferia pare omogenă. Nucleul alungit şi dislocat este împins spre periferie. Cît «1 pare a fi în afara celulei, fiind format dintr-o acumulare de granule cro

Jn turbare există deci alteraţiuni anatomo-patoîogice caracte

Bazîndu-se pe cercetările sale, Golgi afirmă, contrar altor a ca turbarea determină totdeauna leziuni ale centrilor nervoşi,

fără sa le recunoască o specificitate absolută. Considerîndu-le izolat, ele se întâlnesc de asemenea şi în alte maladii ; dar ţinînd seama de ansamblul modificărilor, de succesiunea şi înlănţuirea lor, ele pot fi privite ca specifice turbării.

Turbarea determină la început un proces inflamator a cărui primă etapă este caracterizată de tulburări circulatorii, proliferarea elementelor vasculare şi perivasculare şi infiltraţie leucocitară.

Mai tîrziu apar în elementele fixe modificări al căror caracter variază cu natura elementelor în cauză.

Există, în sfîrşit, procese regresive.

In ansamblu, procesul anatomic ar fi o encefalită parenchimatoasă.

Ca teză generală, se pot admite concluziile lui Golgi, cu toate că acest autor nu insistă asupra leziunilor celor mai frecvente şi celor mai caracteristice ale turbării.

Germano şi Capobianco[1]) au regăsit leziunile vasculare descrise de cea mai mare parte din autorii care i-au precedat. Ei admit că alterarea celulelor nervoase ale coarnelor anterioare poate merge pînă la distrugerea lor completă. Ei dau totuşi o importanţă mai mare hipertrofiei nevrogliei.

Existenţa unei mielite este demonstrată printr-o hiperemie pronunţată, prin infiltraţia leucocitară progresivă şi difuză, prin alteraţiunile pereţilor vasculari cu hemoragii consecutive, prin alteraţia elementelor nervoase, care merg de la o simplă tumefacţie pînă la dispariţia lor completă.

In ceea ce priveşte specificitatea acestor leziuni, autorii cred, ca şi Golgi, că fără a fi leziuni patognomonice, ele sînt totuşi constante prin manifestarea lor, prin distribuţia lor în focar şi prin ansamblul lor. Ele sînt, de asemenea, tot atît de constante în ordinea lor de succesiune şi prin predominenţa lor în regiunile motorii.

3. RAPORTUL VIRUSULUI CU LEZIUNILE CELULELOR NERVOASE

în 1898[2]), într-un studiu asupra leziunilor celulelor nervoase ale măduvei spinării în diferite maladii infecţioase, eu am cercetat leziunile rabice în raportul lor cu virusul.

d e i ^ : ^ s L ^ ^ ^ , s r s r â rMsto,ogie

[2]) Babeş *Ueber den Einlluss der verschiedenen Iniectionen aui die Nervenzellen des Ruckenmarkes,* Berliner Klinische Wocbenschrift 1898, nî 1 2,

Pînă în 1898 nu se cunoştea decît o singură boală, turbarea, a cărei virus era localizat aproape exclusiv în sistemul nervos central producînd aici o reacţie inflamatorie. In afara leziunilor vascular exsudative şi hemoragice, cu proliferarea elementelor fixe, eu am putut găsi în turbarea de stradă alteraţiuni inflamatorii la nivelu celulelor nervoase, o acumulare de celule embrionare şi modificăr particulare ale unor vase sanguine şi limfatice. Celula din interiorul acestui focar inflamator este invadată de elemente străin într-un fel cu totul particular. Aceste alteraţiuni sînt primitive Chestiunea nu este rezolvată. In orice caz, ele sînt caracteristic turbării.

Dimpotrivă, iepurii omorîţi cu virus fix abia prezintă o alteraţie microscopică a măduvei spinării ; ei prezintă numai o diapedeză fără importanţă a vaselor măduvei, ca şi alteraţiuni localiza în celulele coarnelor anterioare.

în 1890, eu am stabilit aîteraţiunile celulare ale turbării stradă.

1. Alteraţiuni particulare ale nucleilor celulelor nervoase (fig.
2. Concentrare de elemente cromatofile în jurul nucleului (f descris mai tîrziu şi de Marinescu).
3. Dispariţia elementelor cromatice în unele celule şi dislocar nucleului spre periferie.
4. începutul proliferării celulei, cu figuri cariochinetice aborti
5. Distrugerea elementelor cromatice ale nucleului celular şi prelungirilor. Vacuolizarea protoplasmei cu deformarea celulei.
6. Dilataţia sinuoasă a spaţiului virtual pericelular ocupat parte de celule rotunde şi migrarea lor în celula nervoasă.

Măduva este foarte virulentă în toate regiunile ei şi este foa probabil ca părţile alterate, în special nodulii rabici, să conţ paraziţii bolii.

Este posibil ca elementele hialine, rotunde, încapsulate, pe c le-am descris şi care există mai ales în celula nervoasă[1]) şi c odată chiar în pereţii vaselor, să fie în legătură cu boala.

Eu am insistat în mod special asupra topografiei leziunilor rab asupra distribuirii lor, care le dă un caracter de specificitate ce nu întîlneşte în alte afecţiuni ale sistemului nervos.

Aîteraţiunile datorite turbării prezintă un caracter particu Virusul pătrunde în sistemul nervos central de-a lungul nerv

[1]) Descrise mai tîrziu de Negri (N.A.).

periferici şi a limfaticelor, arterelor şi venelor. După locul prin care pătrunde, el ajunge la creier sau canalul vertebral şi se localizează în anumite porţiuni ale sistemului nervos, în general în jurul canalului central. Virusul provoacă alteraţiuni vasculare hemoragice şi inflamatorii, mai ales în centrii motori ai măduvei alungite şi ai măduvei spinării. Ca şi în celelalte infecţiuni se pot recunoaşte locurile atinse în primul rînd. Se disting :

1. Invadări prin canalul central sau prin şanţul anterior, însoţite de alteraţiuni ale părţilor mediane a coarnelor anterioare.

2. Invadarea pe cale nervoasă ca şi aceea ce se face prin vasele antero-laterale ale meningelor (fig. 1, mx). Aceasta este însoţită de alteraţiuni în părţile laterale ale coarnelor anterioare. Se găsesc în turbare unele celule mari ale coarnelor posterioare atinse puţin mai devreme şi care indică că infecţia a atacat de la început coarnele posterioare. în cazurile cu mers lent, se găsesc de asemenea şi în jurul celulelor nervoase leziuni grave care dovedesc că aîteraţiunile ţesuturilor sînt strîns legate de prezenţa virusului care prin multiplicarea sa sau prin toxinele lui, provoacă un focar circumscris, inflamatorul, pericelular (m).

Bulbul prezintă de obicei aceleaşi leziuni ca măduva, şi de obicei ependimul este intact (fig. 2) ; sub epiteliu, se observă adesea globi hialini. Vasele acestei regiuni sînt dilatate, înconjurate de zone embrionare, deseori umplute cu dopuri leucocitare sau hialine •, la nivelul diferiţilor nuclei ai celulelor nervoase, se văd noduli perivasculari şi pericelulari caracteristici : *n, n", n", ri"*

în comparaţie cu cea mai mare parte a boalelor infecţioase a căror acţiune asupra celulelor nervoase seamănă mai curînd cu o intoxicaţie decît cu o infecţie veritabilă, *turbarea poate fi considerată ca tipul unei veritabile infecţiuni ce determină o poliomielită acută.*

Se disting în turbarea cu mers lent leziuni *pericelulare, celulare şi nucleare.*

La început se remarcă o proliferare pericelulară cu compresiunea consecutivă a celulelor nervoase, un început de concentrare a substanţei cromatice în vecinătatea unei prelungiri celulare şi apariţia granulaţiunilor cromatice perinucleare. Celula este înconjurată de diferite elemente în care se disting părţi cromatice omogene, detaşate de celula nervoasă (fig. 3, cm), endotelii (fig. 3, c) şi leuco-

cite, mici elemente cu nuclei fuziformi bine coloraţi, cîteodată î stare de cariochineză (c', *c").* Una din prelungirile celulare este ruptă protoplasma celulei nervoase este mai întunecată şi mai omogenă ; e

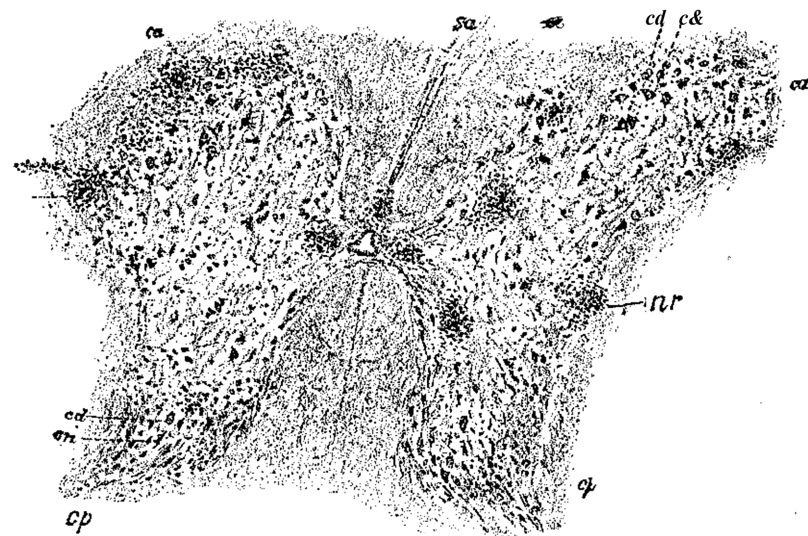


Fig. 1. — Măduva lombară a unui cîine mort de turbare după infecţia subdurală cu turbare de stradă. Albastru de metilen policrom ; mărire mică.

Sa, şant ant.; ***ca,*** corn anterior stîng a cărui porţiune anterioară e«te ocupată de noduli rabici ***{nr)*** confluenţi. în cornul posterior (cp), se găsesc printre celulele normale ***{cn)*** celule degenerate, umflate, palide. La dreapta, sînt o serie de celule radiculare, degenerate (cd). Alte celule par a fi normale ***{cn).*** Aici nodulii rabici ***{nr)*** se găsesc mai curînd la baza cornului anterior.

prezintă sinuozităţi, vacuole şi conţine mici resturi oblonge de su stanţă cromatică (X).

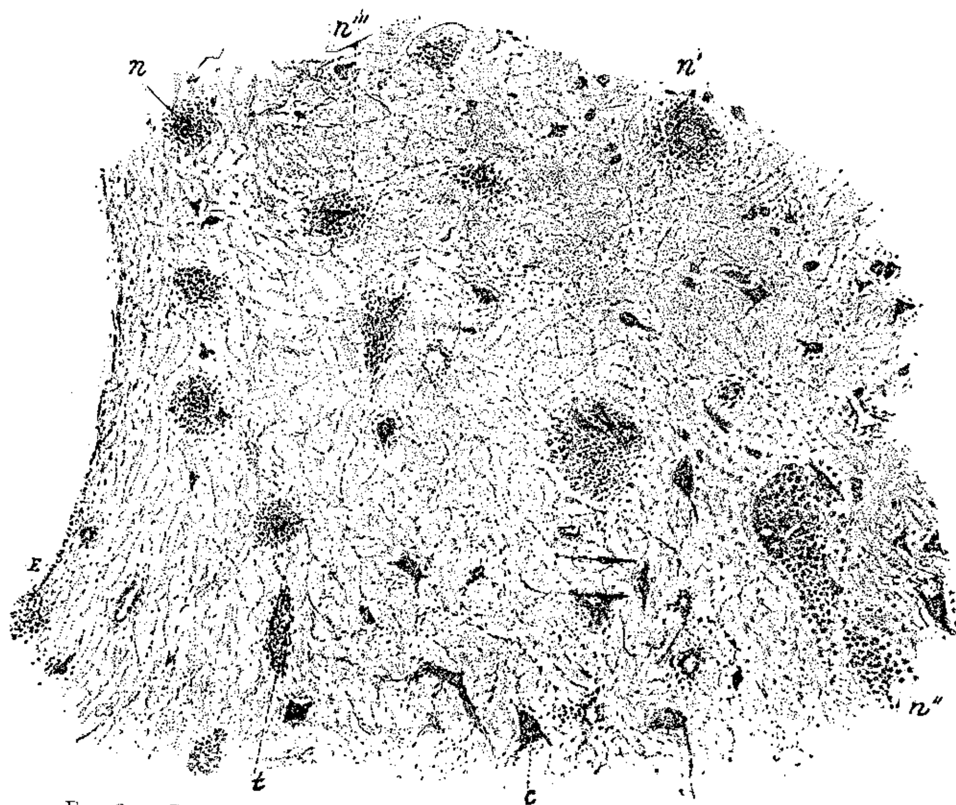
Leziunile nucleului consistă la început într-o acumulare de su stanţă cromatică la periferia lui şi o creştere a numărului de gran laţiuni. Nucleolul este palid şi hipertrofiat (fig. 2).

Caracterul leziunilor rabice nu consistă într-o dispoziţie partic lară a substanţei cromatice, ci în ansamblul alteraţiunilor care indică calea şi efectul pătrunderii virusului în sistemul nervos centr

Turbarea arată mai bine ca oricare altă maladie că aîteraţiu vizibile ale celulei sînt în raport direct cu durata influenţei exercit de virus.

La iepurii infectaţi cu virus fix, nu se găseşte de obicei nici leziune în celulele nervoase, în timp ce animalele infectate cu virus de o intensitate mai mică (virus de stradă) prezintă seria treagă de alteraţiuni.

Tv*r h * aSUPra tUrbărH exPeri mentale, Grigoriev si Ivanov') aimntesc că turbarea provoacă o encefalomLlită adir* un proces inflamator care are răsunet asupra t regut 'sis tem ne™ central şi mai ales asupra LebralT^S



F.g. 2. — Planseul ventriculului IV. .. _ .^^^«i^ui iv. ruxma lenicată, alcool, balsam. Mărire slabă.

E, ependim ; *n,* nodul perivascular; *n',* alt nodul în jurul unui vas dilatat; *n'',* nodul embrionar fără legătură evidentă cu vasul; *n'''* nodul rabic în jurul unei celule nervoase normale ; *t,* vas dilatat, umplut cu leucocite ; *c,* celulă nervoasă, normală.

Aceşti autori au examinat 7 iepuri morţi de turbare sau omorîţi la începutul fenomenelor paralitice. Pe lîngă modificările vasculare observate de toţi autorii, ei semnalează de asemenea modificări în celulele nervoase ale coarnelor anterioare, ce consistau mai ales într-un grad puţin avansat de cromatoliza periferică sau centrală şi modificaţiuni uşoare ale nucleului.

[1]) **Grigoniev şi Ivanov,** *Pathologische-Anatomischer Veränderungen im centralen und peripheren Nervensystem bei experimentaler Lyssa,* **Centralblatt fiir algemeine Pathologie und pathologische Anatomie, 10 februarie 1898 (NA.).**

Modificările interesează mai întîi celulele nervoase, apoi vasele sangui şi, în sfîrşit, fibrele nervoase.

Modificările celulare sînt fenomene primare şi autorii nu cutează să le co dere ca o consecinţă >a unei infiltraţiuni leucocitare.

După ei, iaceste modificări constituie o degenerescentă granuloasă şi omogenă.

H6gyes*) descrie în turbare la om existenţa unei mielite, ce se poate prezenta sub două forme : într-una predomină infiltraţia celulară a substanţei cenuşii fără modificări accentuate ale elementelor nervoase ; în cealaltă se găseişte o infiltraţie mult mai accentuată, mai ales în coarnele anterioare, unde celulele prezintă diferite etape de degenerescentă eromatolitică. Această degenerescentă e însoţită de o acumul periceiulară de leucoc constituind o modific histologică caracteristi turbării.

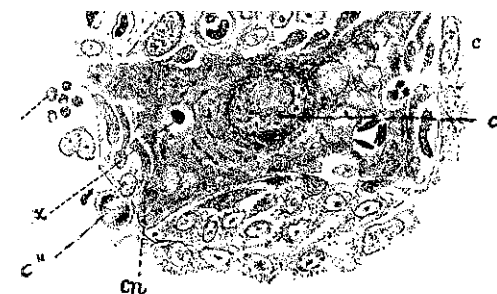


Fig. 3. — Degenerescenta unei celule din coar anterioare ale unui cîine, în mijlocul unui nodul ra Coloraţie cu tionină.. mărit de circa 600 ori.

cn, părţile periferice ale celulei detaşate ; *c,* celula fixă endote *(?); c',* element mic alungit cu nucleu fuziform; *c'',* acelaşi ele în mitoză; *c''',* olule palide de origine nevroglică (?). Celula nerv *cd* conţine elemente asemănătoare cu vacuplele, nucleul este încon de mase cromatofile. El conţine granulaţiuni particulare şi nucl este extrem de umflat şi palid.

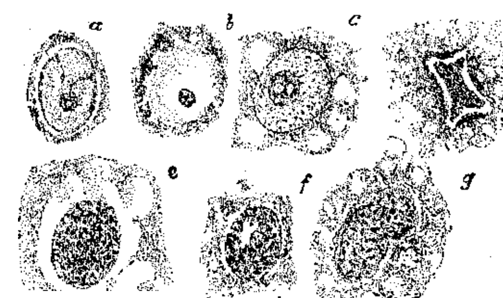


Fig. 4. — Alteraţiunea nucleilor celulelor degenerate ale coarnelor anterioare. în turbare. Tionină, mărit de 600 ori.

g, nucleu normal; *b,* dispozitiunea membranei nucleului care este înconjurat de masa cromatice; *c,* degenerescentă granuloasă, hipertrofia nucleolului. Nucleul este înconjurat de vacuole; *d,* deformarea Prin depresiune a nucleului, sechestrat într-un siatiu limitat de o substanţă cromcfilă; *e,* nucleul este izolat de restul celulei prin vacuole confluente. Degenereze.ită granuloasă şi nucleol hiperticfiat pe cale de dispariţie; /, degenerescenta cu apariţia granulaturilor, difeicziţia nucleolului; *g,* deformarea nucleului hipertrofiat şi foarte palid conţinînd granulaţiuni speciale.

Nagy[2]) a utilizat toda Nissl pentru studie modificărilor celulare det minate de virusul rable. semnalează încă de la în putul infecţiei o stare e matolitică particulară a lulelor nervoase, ce me pînă la dispariţia elemen lor cromofile şi este urm de atrofie, fragmentare dezagregare celulară.

[1]) **Hogyes,** ***Nothnagel's specielle Pathologie Lyssa",*** **Wlen, 1897, voii. partea a V-a (N. A.).**

[2]) **Nagy, Math. es term. tud. ert, 1894 şi Magyar err. Archiv., 1895.**

întrebuinţind metoda Nissl, Marinescu[1]) -a studiat măduva a doi ieipuri turbaţi şi a observat fenomene de eromoliză centrală şi periferică, pe care el le consideră caracteristice; *acestea provoacă leziuni întinse care explică fenomenul principal, paralizia.*

Cate-rina, Daddi[2]), Sabrazes şi Cabannes[3]) Ewing[4]), studiind turbarea la om, nu semnalează ca fenomene importante decît cromatoliza celulelor coarnelor anterioare şi cîteodată cea a celulelor lui Purkinje ale Greieruşului şi a celulelor piramidale ale scoarţei.

4. LEZIUNI PRECOCE ALE TURBĂRII

Am descris în 1898 leziunile precoce a centrilor nervoşi în turbare[5]), întrebuinţînd metodele moderne de colorare a -celulelor nervoase şi a elementelor lor cromatofile.

în unele cazuri de turbare de trecere a iepurelui, leziunile sînt foarte puţin pronunţate, în timp ce în altele, virusul de trecere foarte exaltat, hipervirulent, produce leziuni precoce şi foarte pronunţate. Noi am obţinut la un moment dat un virus care omora nu numai iepurele, dar şi elinele, în 5—6 zile după injecţia intracraniană şi care producea din a 4-a zi, leziuni foarte pronunţate ale măduvei şi ale bulbului.

Goldscheider şi Flatau (Fortschritte der Medicin, 1897) au găsit în tetanosul experimental leziuni precoce, care se arată înaintea apariţiei simptomelor maladiei şi care consistă în special dintr-o cromatoliza cu umflarea celulei, precum şi într-o umflare şl o modificare particulară a nucleului ei.

Aceste leziuni dispar în mare parte după manifestările clinice. Bazîndu-ne pe aceste fapte, ne-am întrebat cum se comportă leziunile precoce ale turbării.

Astfel, noi am încercat să pătrundem în procesul intim al luptei dintre virus şi aparatul de apărare de la nivelul substanţei cenuşii centrale, singura care este serios atinsă în turbare.

[1]) **Marinescu,** ***L'Histo-pathologie de la cellule nerveuse,*** **Revue generale des Sciences pmres et appliquees, 30 mai 1897 (N.A.).**

[2]) **Daddi,** ***Contributo all'anatomia patologica dela rabbia dell-xxomo,*** **Bol: Soc. Med. Chir. di Pavia, 1897 (N.A.).**

[3]) **Sabrazes et Cabannes,** ***Notes sur les lesions des cellules nerveuses de la moelle dans la rage humaine,*** **Nouvelle Iconographie de la Salpetriere, 1878 (N.A.).**

[4]) **Ewing,** ***Studies on ganglion cells,*** **Archives of Neurology and Psychopathology, 1808, voi. I (N.A.).**

[5]) **Babeş, Comptes rendus de 1Academie des Sei., 14 nov.. 1898 (N.A.).**

Dispozitivul nostru experimental a fost foarte simplu. Noi inoculăm în mai multe reprize serii de iepuri şi de cîini, prin trepanaţie, cu virusul de trecere mai mult sau mai puţin virulent sau cu virusul de stradă ; sacrificînd în fiecare zi prin decapitare unul din animale, noi examinăm măduva şi bulbul, după fixare în alcool formolizat, prin metoda Nissl sau prin colorare cu tionină.

Iată rezultatele cercetărilor noastre :

Substanţa hipervirulentă produce adesea leziuni apreciabile din a 3=a z de la infectare, cînd încă nici un simptom nu evidenţiază turbarea. Numai cîteodată există în acest moment o uşoară creştere a temperaturii. Se observă deja pe alocuri, mai ales în 'coarnele anterioare, o hiperemie (pronunţată, o uşoară leuco citoză in capilarele bulbului şi ale coarnelor anterioare şi o uşoară tumefiere a celulelor pereţilor vasculari, mai pronunţată la marginile canalului central. Se remarcă pe lîngă micile celule rotunde mononucleare, elemente mult mai mici de 2 \i, ovalare, deseori in diviziune, colorate puternic cu albastru policrom. în acelaşi timp, cîteva din celulele nervoase din această regiune sau din părţil laterale ale coarnelor anterioare sînt mai întunecate, cu elemente cromatice um flate şi pe cale de fragmentare. Nucleul lor este umflat şi aproape incolor ; alătur de aceste celule există cîteva cellule palide şi în cromatoliza.

Leziunile vasculare sînt mai puţin pronunţate în măduva cervicală decît în ce lombară, dar leziunile celulare sînt analoge peste tot. în unele cazuri, hipercro matoza este încă mai pronunţată, vasele sînt umflate, cu endoteliile proliferat şi celulele nervoase înconjurate de celule mari palide cu protoplasma bazofil probabil de origine nevroglică.

Din ziua a 4-a, leziunile siînt mult mai pronunţate. în acest moment s găseşte, atît la iepure, cît şi la cîine, o leucocitoză pronunţată, capilarele umplu cu o cantitate mare de leucocite, în special mononucleare şi elementele d scrise mai sus ; vasele sînt pe alocuri înconjurate de o zonă largă embrionar peretele celular al vaselor mai mari este îngroşat şi spaţiul perivascular conţin celule rotunde mononucleare. Aceste celule migratoare se îndreaptă în speci spre celulele nervoase, formînd pe alocuri micii noduli pericelulari (noduli rabici Celulele care în special sînt înconjurate de celule migratoare sînt cele di vecinătatea canalului central, pe părţile lui laterale; ele prezintă leziuni foar nete, care consistă într-o tumefiere si o umflare a elementelor lui Nissl. Acest devin palide şi dispar. Uneori această dispariţie este completă în toate celule cornului anterior, alteori un număr mai mult sau mai puţin mare de celu păstrează la periferia lor sau în jurul nucleului, elemente sau granulaţiuni col rate. Nucleul devine mai clar, nucleolul rămîne de obicei pe loc fără să^ schimbe aspectul sau este umflat, palid şi înconjurat de o zonă de granulaţiu colorate în violet.

Aceste leziunii sînt la fel de pronunţate în toate părţile substanţei cenu ale bulbului şi ale măduvei la iepurii şi cîinii infectaţi cu substanţa hipervi lentă. Virusul de trecere *obişnuit* (produce aceste efecte mult mai tîrziu. La iepu trebuie căutat cu atenţie pentru a se găsi leziuni 4 zile după infectare. Se găse totuşi, în unele grupuri de celule ale cornului anterior, cîteva celule umflate, elemente cromatice dezagregate ; se remarcă încă şi o uşoară creşteire a elem

telor pereților vasculari. In bulb, se vede la nivelul anumitor vase o acumulare de elemente mied cromatice descrise mai sus. La cîine se găseşte, dimpotrivă, din a 4-a zi, o hiperemie foarte accentuată la nivelul unor -grupe celulare ale coarnelor anterioare şi leziuni vasculare inflamatorii cu zone mari celulare perivascular în bulb. Se observă mai ales, de-a lungul irafeului, pe părțile laterale şi în olive, o tendință spre formarea de noduli în jurul celulelor nervoase care, la rîndul lor, suferă modificările descrise. Este deci evident că leziunile rabice încep în bullb, din ziua a 4-a de la infectarea intraeraniană, priintr-o proliferare vasculară cu diapedeză destul de difuză.

La cîine, leziunile iradiază în jos în zilele următoare ; ele sînt totdeauna bine pronunțate după moarte. La iepure, dimpotrivă, se văd (numai în urma infecției cu turbarea de stradă sau cu substanța hipertoxică) leziuni pronunțate ale centrilor nervoşi. Deseori aceste leziuni bine pronunțate în a 4-a şi a 5-a zi nu mai progresează, adesea se găsesc după moartea survenită în a 7-a sau a 8-a zi, cîteva rare celule palide vacuolare şi pe alocuri, o hiperemie cu o oarecare diapedeză celulară.

J. Koch[1]) descrie leziunile măduvei lombare la cîine încă în a 2-a zi după infectarea rabică. Este vorba de focare neerotice ramolite, cu distrugerea celulelor nervoase în substanța cenuşie a măduvei lombare. Noi înşine nu am găsit niciodată leziuni atît de grave şi atît de precoce, în turbare.

Rezultă din aceste cercetări că turbarea produce leziuni vasculare şi celulare în substanța cenuşie ; în speță o hiperemie, o leucocitoză, o proliferare vasculară şi o diapedeză, ca şi leziuni particulare ale celulelor nervoase care sînt deja manifeste una sau două zile înaintea apariției primelor simptome rabice.

5. LEZIUNILE NEUROFIBRILELOR ÎN TURBARE

Ramon y Cajal şi Dalmacco Garcia[2]) întrebuințînd metoda primului din aceşti doi autori[3]) care permite punerea în evidență a neurofibrilelor celulelor nervoase, au putut constata In turbare o îngroşare considerabilă a acestor fibrile. Această îngroşare a neurofibrilelor se observă tot atît de bine în turbarea de trecere ca şi în turbarea de stradă.

[1]) *J.* **Koch,** *Uber abortive Tollwut,* **Ztschr. f. Hygiene, 1909, f. 64 (N, A.).**

[2]) **Ramon y Cajal şi Dalmacco Gareia, Las** ***lesiones del reticulo del las ceilulas nervosas en la rabbia,*** **Trabbaios del Laboratorie de investigaziones biologicas de la Univ. de Madrid, I—LII, dec. 1904, p. 213 (N. A.).**

[3]) **Metoda lui Ramon y Cajal consistă din fixarea pieselor proaspete de 3 mm grosime timp de 24 de ore în lichidul următor: alcool absolut 10 g, [...] cîteva picături la 1 cm³. Se spală timp de 2—3 minute în apă distilată. Apoi se introduc într-o soluție de nitrat de argint 1,50%, 3'pînă la 5 zile la etuvă la 35—37°. Fragmentele sînt spălate 1—2 minute în apă distilată şi debarasate de lichid. Se pun într-un flacon ce conține o soluție proaspăt preparată de acid pirogalic 1—2 g, formol 10 cm³, apă distilată 100 cm³ ; se lasă 24 de ore la temperatura camerei şi se spală apoi 1—3 minute în apă distilată ; se usucă apoi pe hîrtie sugativă şi se includ în celuloidină sau parafină. Se pot colora cupele cu Giemsa.**

Şase zile după inocularea virusului de trecere, se găseşte în ganglionii rahidieni ai iepurelui o hipertrofie a rețelei superficiale a neurofibrilelor.

Această hipertrofie devine mai netă, la începutul paraliziei. I acelaşi timp, rețeaua secundară dispare şi fibrele îngroşate se colorează mai puternic.

Se observă o îngroşare asemănătoare dacă se expun unele animale la o temperatură joasă. Se poate urmări astfel originea îngroşăr şi aceea a colorației mai (Intense sau argentofilia. Se constată că fibrele fine se asociază printr-un fel de coaleseență ; mai tîrziu, toate fibrilele celulei suferă aceeaşi îngroşare, formînd fie fibre izolate, fie anastomoze sub forma unui plexus. Colorînd ganglionii rahidieni prin metoda Cajal, *se* constată că neurofibrilele sînt hipertrofiate ; ele trimit cîteodată prelungiri în afara celulei, înglobînd în ochiurile lor fagocite ; mai tîrziu, fibrilele devin palide, nu mai prind argintul şi suferă de degenerescentă granuloasă asemănătoare aceleia pe care Marinescu a desoris-o în tetanos.



Fig. 5. _ Celulă nervoasă a unui gang spinal provenit de la un copil mort de bare. Secțiune tratată după metoda Ca Se distinge capsula cu nuclei umflați ş celula nervoasă, o rețea groasă, întu cată, cu ramificațiuni mai subțiri ce co nică cu prelungirea cilindraxială. Hi trofia neurofibrilelor (Marinesc

Cercetările noastre făcute cu Marinescu confirmă în parte aceste date. Trebuie totuşi să observăm, că această hipertrofie a neurofibrilelor riu este în raport intim cu nodulii lui Van Gehuchten.

Eu am arătat prin colorația lui Cajal combinată cu aceea a lui Giemsa, că fibrele îngroşate nu degenerează ca în tetanos ; numai colorabilitatea cu argint diminua. Fiblele rămîn încă colorabile cu Giemsa, îngroşîndu-se totuşi foarte m

Aceleaşi leziuni ale neurofibrilelor există în celulele nervoase centrilor. Ca teză generală, părțile periferice ale celulelor sînt ati Şi ele rămîn cel mai mult timp colorabile cu argint. Fibrele îngroş se aşază în jurul unei vacuole, unui leucocit sau unui corpuscul Neg Autorii citați privesc hipertrofia neurofibrilelor ca pe un fenomen

reacţiune a celulei nervoase. Este neîndoielnic că paralizia rabică depinde de leziuni celulare, dar nu este dovedit că ea e datorită modificării neurofibrilelor.

îngroşarea fibrilelor este mai curînd sub dependenţa imediată a modificării nutriţiei, ea nu este expresia unei stări funcţionale. Marinescu a putut găsi această hipertrofie la unii paralitici.

Leziunile grave ale protoplasmei, ale nucleilor sau ale celulelor nervoase, nu sînt probabil cauza paraliziei, căci aceste fenomene nu există de obicei la iepurii paralizaţi în urma inoculării virusului de trecere. Se poate spune acelaşi lucru şi de dispariţia corpusculilor lui Nissl. Eu am observat simultan cu îngroşarea neurofibrilelor această dispariţie fie centrală (cu deplasarea periferică a nucleilor), fie periferică.

Mult înaintea lui Cajal şi Marinescu[1]), fără a putea stabili raporturile acestor leziuni cu simptomele turbării, eu am constatat îngroşarea neurofibrilelor, mai ales în cazurile de turbare foarte prelungită.

Marinescu şi Cajal au încercat să prezinte hipertrofia neurofibrilelor în celula nervoasă ca pe o leziune constantă în turbare şi care are o mare valoare pentru diagnosticul boalei.

Franca a regăsit această leziune la o vulpe infectată cu virus de stradă. Acest autor descrie în ganglionii celulelor nervoase o hipertrofie a reţelei fibrilare ale cărei ochiuri conţin neuronofage. Mai tîrziu, celulele dispar şi în locul lor se găsesc noduli[2]). Ni se pare totuşi hazardat de a considera îngroşarea neurofibrilelor ca o manifestare specifică a turbării; noi, într-adevăr, am văzut că o astfel de îngroşare se produce de asemenea sub influenţa frigului şi a unor intoxicaţiuni. Pe de altă parte, în turbare această hipertrofie nu este totdeauna la fel de pronunţată ; există totuşi adesea la nivelul măduvei şi în ganglionii spinali rabici o îngroşare a acestor fibrile, mai pronunţată decît in oricare altă maladie a centrilor.

Căutarea acestei leziuni este prea dificilă pentru a putea fi folosită în diagnosticul curent şi rapid al turbării.

(N. A.) Babeş, ^ LâSÎOm TabîqwăSL Annales de l'Institnt Pasteur, aprilie, 1892
p. 652! 1% C ^ ™ % e ^ er10renaTd, Comptes lendus de la Sod« * de Biologie,

Se poate, fără îndoială, să se obţină preparate demonstrative tr… tînd fragmente mici care au stat 24 de ore în alcool de 40°, dar trebu… de obicei aproape 8 zile pentru a avea preparate bune. Este prefera… să se coloreze piesele după impregnare cu Giemsa. în aceste prepara… se vor vedea nu numai neurofibrilele îngroşate, dar şi corpusculii … Negri, nodulii rabici şi granulaţiile fine pe care le-am descris în pr… toplasma celulelor nervoase degenerate.

Rezumatul leziunilor fine ale centrilor nervoşi în turbare

înainte de a termina acest capitol, ar fi poate util să rezumă… daţele stabilite privitoare la leziunile fine găsite în centrii nervoşi … turbare.

I. *Leziuni precoce.* Lipsa leziunilor în turbarea de trecere. în … fecţia cu virusul de stradă, apare din *a 3-a zi o* proliferare endoteli… şi obliterarea unor vase prin mononucleare. Apariţia în mijlo… acestor celule a unor formaţiuni mai întunecate, cu nucleu de culo… foarte închisă, alungit, adesea în cariochineză. Proliferare nevrogl… în jurul celulelor nervoase ; hipercromatoză, mai rar astromatoză… acestor celule, nucleu puţin modificat. Din *a 4-a zi,* leziuni vascul… mai pronunţate, formarea nodulilor constituiţi din mononucleare, puţ… polinucleare, proliferarea endoteliilor şi elementelor nevroglice în ju… celulelor nervoase mici. Dispariţia elementelor cromatice din pro… plasma lor. începutul invaziunii cu elemente migratorii în celule. … ziunea nucleilor: apariţia granulaţiunilor cromatice şi tumefierea … cleului. Formaţiuni particulare mai mici decît leucocitele, nuclei p… formi, întunecaţi, în focarele celulare.

II. *Turbarea de stradă declarată la cîine şi la om.*

A. *Leziuni puţin pronunţate.* Aceleaşi leziuni mai mult sau … puţin pronunţate. Deseori abia se pot observa leziuni ce consistă în… hiperemie, o leucocitoză uşoară şi o diapedeză a unor vase mici … coarnelor anterioare şi ale nucleilor bulbului. Aceste vase prezint… o uşoară infiltraţie grăsoasă şi o tumefiere a endoteliului lor. Se … găsesc cîteodată cîteva celule nervoase abia modificate, înconju… de celule rotunde mononucleare.

B. *Leziuni mai pronunţate.* 1) Leziuni vasculare. în special în … giunile menţionate, în afara leziunilor semnalate mai sus se găses…

ăiţele mai profunde, consistînd într-o dilataţie, o umflare edematoasă sau hialină a pereţilor vasculari, cu infiltrare şi transformare celulară consecutivă. în toate cazurile există în acelaşi timp o umflare a endoieliului vascular. în alte cazuri, vasul este obliterat de mase hialine, de leucocite mono- şi polinucleare, de tromboze fibroase sau hialine ce conţin adesea pigmenţi, sau de granulaţiuni fine ce conţin formaţiuni particulare frecvente în turbare. Adesea vasul este rupt şi lasă să iasă sînge şi elementele descrise mai sus. Astfel, spaţiile perivaisculare şi vecinătatea lor pot prezenta micii hemoragii.



Fig. 6. — Elemente care invadează puţin cîte puţin celula nervoasă modificată, în turbarea de stradă. Tionină, mărit 600.
>c, celulă (nevroglică) proliferată în vecinătatea celulei nervoase. Celula nervoasă *{cn)* este comprimată de o vacuolă mare laterală *(e).* Se văd două celule ce căptuşesc spaţiul pericelular ; la dreapta se observă începutul detaşării unei prelungiri. Comrresiunea şi modificarea nucleului.

Analizînd elementele ce se găsesc în peretele şi în jurul vasului, se pot distinge : a) celule endoteliale şi peritellale proliferate ; b) granulaţiuni fine cromatice sau acromatice ; c) puţine polinucleare ; d) elemente mai mici decît celulele, alungite şi conţinînd un nucleu omogen alungit, foarte întunecat, adesea în diviziune ; e) ailte elemente rotunde mai mari, vacuoiare, cîteodată concentrice, conţinînd fragmente nucleare, în semilună sau fuziforme, foarte colorate, omogene; f) celule rotunde cu nuclei piriformi sau asemănători piroplasmei ; g) celule neregulate cu nucleu periferic, conţinînd în protoplasma lor o cantitate de granulaţiuni fine sau de mici bastonaşe colorate prin anumiţi mordanţi ; în jurul acestor celule se găsesc astfel de bastonaşe libere.

2) Leziuni celulare. în afara modificărilor menţionate mai sus, celulele mari motorii prezintă încă leziunile următoare : a) dilatarea spaţiului virtual pericelular care conţine adesea celule mononucleare ; există o hiper- sau hipocromatoză puţin pronunţată, nucleolul este adesea hipertrofiat şi mai palid. Elementele ce se găsesc în jurul acestor celule sînt adesea mai abundente, formînd un nodul rabic. în unele cazuri, spaţiul pericelular, foarte dilatat (edemaţiat), comprimă celula, care prezintă o leziune rabică mai mult sau mai puţin pronunţată ; b) natura elementelor ce înconjură şi invadează celulele nervoase modificate. Este vorba de aceleaşi elemente ce Înconjură vasele şi în plus unele elemente de origine nevroglică cu protoplasma colorată şi cu prelungiri mari (desenate în figurile 6, 7, *c).* Aceste elemente

care înconjură celula nervoasă sînt probabil de aceeaşi origine ; ele par să se detaşeze din peretele spaţiului pe care ele îl căptuşesc, producînd mai întîi o depresiune la periferia celulei şi angajîndu-se puţin cîte puţin în interiorul ei. Se găsesc de obicei mici celule mononucleare rotunde sau cu prelungiri. în acelaşi timp, diferite granulaţiuni fine colorabile prin mordanţi sau prin culori simple, pătrund în celule.

C. *Leziuni grave ale celulelor nervoase.* 1) Formarea unor sinuozităţi la suprafaţă, produse de edem sau de celule pe cale de invadare 2) Detaşarea părţilor periferic ale celulei (fig. 7) ; 3) Cromoliz centrală şi mai ales periferic cromoliza generală ; 4) Formarea vaeuolelor multiple în sîn protoplasmei şi în jurul nu

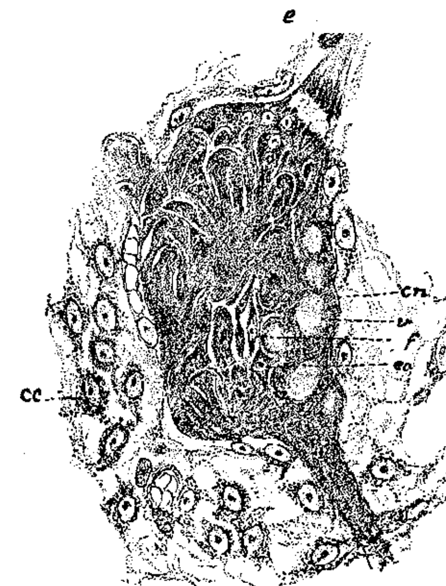


Fig. 7. — Celulă radiculară modificată într-un mod particular, în turbarea cîinelui. Nissl, mărit 600.
Celula este înconjurată de o reţea celulară (nevroglică) abundentă (cc). în celula însăşi, *cn,* se observă vacuole *{v).* Fisuri superficiale în arcada / şi elemente fuziforme sau poligonale ce se găsesc între aceste fisuri *(ec).* Una dintre aceste prelungiri s-a detaşat la nivelul unei părţi cromatofile ; *c,* capilar



Fi* 8 - Celulă nervoasă degenerat din coarnele anterioare, la un cim turbat. Nissl, mănt 600.
Celulă în cromatoliza, nucleul fiind înlocuit
f fisuri în arcade ; *(V),* vacuolă , c, celule uie glice) în jurul celulei.

cleului (fig. 7 şi 8); 5) Hipertrofia neurofibrilelor colorate cu mord 6) Hipertrofia excesivă a neurofibrilelor necolorate cu mordant, colo cu Giemsa ; 7) Dispariţia neurofibrilelor ; 8) Apariţia de fisuri sub f de arcade, la periferia celulelor (fig. 7 şi 8, f). între aceste fisu găsesc adesea elemente ce par a fi mici celule fuziforme sau poligo

(fig. 7); 9) Apariţia în interiorul celulei nervoase, a unor bastonaşe formând o stea în centrul celulei. Aceste bastonaşe, mai închise la culoare la extremităţile lor, sînt mai palide şi granulate la centru. Semnificaţia lor ne scapă (fig. 8, e).

D. *Leziunile nucleilor celulelor nervoase mari.* în cazurile în care celulele nervoase sînt grav alterate, nucleul prezintă, în special, leziuni foarte manifeste şi particulare.

1) Dispariţia zonei perinucleare precise şi a reţelei cromatice (fig. 4 ; a, nucleul normal ; *b,* nucleul modificat). Nucleul devine mai clar, mai vezicular, cu margini prost limitate şi înconjurat de mase cromofile ; nucleolul mai întunecat, hipertrofiat.

2) Nucleul devine mai întunecat ; el e înconjurat de vacuole. în plasmă *se* observă, la distanţe egale, grăunţe fine cromofile. Nucleolul e hipertrofiat, vacuolizat, palid ; nucleolul vezicular (fig. 4, *c).*

3) Vacuolele perinucleare devin confluente şi nucleul se găseşte liber într-o cavitate sinuoasă care comunică cu exteriorul. Nucleul este mai întunecat, cu grăunţe cromofile foarte pronunţate, nucleolul foarte hipertrofiat, dar palid (fig. 3 şi fig. 4, *e).*

4) Deformarea nucleului ; el devine plastic, alungit, boselat, simulînd forme abortive de cariochineză, cu grăunţele sale bine pronunţate, uneori alungite (fig. 4, *g);* cîteodată el e deprimat. Se prezintă de formă pătrată, sechestrat într-un spaţiu limitat de o substanţă hipercromatică (fig. 4, *d).*

5) în sfîrşit, nucleul dispare ; nu se recunoaşte în locul lui decît o umbră mai întunecată, rău delimitată.

Această descriere va fi completată prin aceea a leziunilor ganglionilor nervoşi şi prin aceea a corpusculilor particulari descoperiţi în ultimul timp.

E. *Leziunile prelungirilor celulare,* a) îngroşarea neurofibrilelor în prelungirea axilă sau în alte prelungiri. Fibrilele pot să se prelungească în celulă sau, intrînd în celulă, ele dispar cu încetul. Uneori fibrilele intrînd în celulă devin foarte groase şi se colorează numai cu Giemsa ; b) acumularea substanţei cromofile la baza prelungirilor şi ruptura prelungirii la acest nivel (fig. 3 şi 6) ; c) umflarea, starea sinuoasă şi dispariţia fibrilelor la nivelul prelungirilor.

F. *Leziunile fibrelor nervoase,* a) îngroşarea fibrilelor în fibre, mai ales în neuronii lungi şi în prelungirile axile ; b) edemul tecii mielinice cu apariţia granulaţiunilor fine cromofile ; c) hipertrofia, transformarea hialină cu dispariţia fibrilelor.

CAPITOLUL XII

LEZIUNI ALE GANGLIONILOR NERVOŞI ÎN TURBARE

1. Leziuni ale ganglionilor cerebrali, spinali şi simpatici, descrise de Kolesnikov, Nepveu, Golgi, Van Gehuchten şi Nelis. 2. Valoarea diagnostică a leziunilor ganglionare. Critica lui Nocard, lucrările lud Bafbeiş; ale lui Van Gehuchten. 3. Semnificaţia leziunilor ganglionare. Lucrările lui Crocq, ale lui Babeş şi Marimescu,

1. LEZIUNILE GANGLIONILOR CEREBRALI, SPINALI ŞI SIMPATICI

Kolesnikov şi Golgi au fost singurii autori care pînă 1900 au examinat ganglionii intervertebrali ai animalelor moarte turbare. Nepveu a studiat ganglionii lui Gasser; Kolesnik a avut curiozitatea să examineze ganglionii simpatici.

în 1873, Kolesnikov[1]) afirmă că leziunile celulare şi pe celulare ce se observă în axul nervos se regăsesc de asemenea ganglionii intervertebrali şi simpatici. Ele ar fi aici chiar mai inte decît în celeilalte părţi ale sistemului nervos. Golgi[2]) a *găsit* asemenea leziuni în ganglionii spinali, dar cele pe care el le-a desc nu erau decît modificări celulare, datorite probabil fenomenelor cromatoliza.

Este just, zice Van Gehuchten[3]) că Golgi a vorbit celule de neoformaţie ce se găsesc în jurul celulelpr nervoase, autorul italian nu a acordat acestui fapt nici o importanţă ; el para acest fenomen cu acela de acumulare pericelulară în j celulelor cornului anterior, descris de Koles,nikov, Coa Babeş.

Totuşi, Van Gehuchten şi Nelis, cum vom vedea departe, nu au adus nici un fapt nou, ci ei au dat pur şi simp mai mare importanţă faptelor deja stabilite de aceşti autori.

[1]) **Kolesnikov,** ***Pathologische Veränderungen und Nervensystem be ' "Wutkrankheit,*** **Centralblatt fiir die medizinischen Wissenschaften, 1875, p. 853**

[2]) **Golgi Camillo,** ***Ueber die pathologische Histologie der Rabies rimentalis,*** **Berliner klinische Wochenschrift, 1894, nr. 14 (N.Â.).**

[3]) **Van Gehuchten et Nelis,** ***Les lesions histologiques de la rag ies animaux et chez l'homme,*** **Bull. de l'Acad. de Med. de Bruxelles, *XXIV,* nr. 1 (N.A.).**

Nepveu[1]) a studiat ganglionul lui Gasser, măduva spinării şi măduva alungită a unui om tînăr, mort de turbare 4 luni după o muşcătură la frunte, la nas şi la comisura labială dreaptă. El nu a găsit lîn axul nervos decît o congestie puternică.

Ganglionii lui Gasser erau foarte congestionaţi, toate vasele erau pline cu globule roşii ; trunchiurile nervoase conţineau celule incolore, rotunde sau ovale. S-a observat acelaşi fenomen în ganglion, care prezenta un număr mare de leucocite în intervalele dintre celulele ganglionare ; se mai găseau aceste leucocite şi în capilarele foarte congestionate şi în fibrele nervoase.

Se mai putea vedea un mare număr din aceste celule în jurul elementelor ganglionare ; s-au numărat 12, 16 şi chiar mai multe. Unele prezentau un aspect hialin şi nu erau probabil decît celulele epitelioide ale capsulei celulelor ganglionare; volumul lor era foarte crescut.

Prezenţa acestor elemente modifică forma celulelor ganglionare. Sub influenţa compresiunii, ele iau un aspect neregulat, unele se aplatisează într-un sens pentru a se alungi în celălalt, altele se comprimă în mod egal, prezentînd un contur uşor ondulat. Unele din aceste celule sînt foarte granuloase, substanţa lor colorantă a dispărut.

Aîteraţiunile celulelor nervoase sînt foarte variabile ; se găsesc, pe de o parte, celule ce nu au suferit nici o modificare ; pe de altă parte, se văd celule ce sînt în aşa fel înconjurate de celule albe, că de-abia se poate distinge celula primitivă; spaţiul intercelular este dublat şi chiar triplat. In unele locuri, deucocitele sînt reunite în focar, dar cel mai adesea ele sînt răspîndite difuz în tot ganglionul.

în 1900, Nelis[2]) publică prima sa lucrare privitoare la examenul sistemului nervos a 4 iepuri şi 2 cîini inoculaţi. El relatează de asemenea observaţiile asupra a 3 cîini şi o pisică, morţi de turbare de stradă.

Rezultatele acestor cercetări pot fi reunite în felul următor : leziunile cele mai profunde se observă în ganglionii cerebro-spinali şi simpatici, unde cromoliza este foarte pronunţată ? nu se poate totuşi deosebi de .cromoliza experimentală.

Atrofia celulelor este caracteristică : ea începe prin retracţia conturului celulei care prezintă marginile festonate.

[1]) **Nepveu et Pollaion,** ***Un cas de rage,*** **Comptes rendus des Seances de la Soc. de Biol., 1872, p. 132 (N.A.).**

[2]) **Nelis,** ***Etudes sur 1'anatomie et la physiologie pathologique de la rage*.*** **Archives de Biologie, 1900 (N.A.).**

Dincolo de partea deprimată a corpului celular, celulele capsu devin turgescente, iar în urmă celule fixe vin să se interpună în celula nervoasă şi capsulă.

în axul nervos, Nelis nu a observat decît o singură dată in darea celulelor nervoase de celulele neoplazice.

Leziunile nucleului. Nfeliis nu a observat cariochineză. semnalează dispariţia membranei nucleare, fragmentarea nucleu şi reducerea sa în bucăţele mici de volum foarte inegal.

Nodulii rabici lipsesc cîteodată în măduva spinării şi, dimpotr ei există totdeauna în ganglionii periferici. Ei se prezintă sub fo unui nodul mic, format din celule embrionare. Neoplazia rab prezintă acest fapt remarcabil, zice autorul, că celulele de neo mâţie încep prin a înconjura celula nervoasă şi a o invada progre

Nodului rabic ar lua naştere, după Nellis :

1. In celulele endoteliale ale capsulei pericelulare.

2. în vecinătatea vaselor, pe socoteala nevrogliei ; în măd spinării pe socoteala corpusculilor sistemului conjunctiv şi în glionii spinali. Aceste două geneze s-ar efectua simultan în glionii spinali, dar geneza perivasculară ar fi mai precoce. Ac două feluri de proliferări devin rapid confluente şi prin invad lor ar rezulta o masă neoplazică de aspect sarcomatos.

Invadarea celulelor nervoase de către celulele fixe şi aît ţiunile protoplasmei lor pot evolua independent ; în realitate observă celule intacte deja invadate, în timp ce alte celule prezi înainte de pătrunderea elementelor fixe, cromoliza cu leziuni nucleului.

Leziuni vasculare. Nelis nu descrie decît leziunile obser de predecesorii săi, el crede că aceste leziuni nu au nici o import

Concluziile sale sînt următoarele :

Turbarea este o afecţiune specială a neuronului senzitiv. Lez precoce şi profunde ale ganglionilor periferici sînt mai utile leziunile bulbului şi ale măduvei pentru stabilirea retrospectivă cazurile îndoielnice, a diagnosticului de turbare.

într-o lucrare mai completă, Van Gehuchten şi Nel atacă valoarea patognomonică a nodulului miliar al lui Babeş pretind că nu au găsit decît foarte rar o acumulare de celule în jurul celulelor nervoase ale cornului anterior. Pentru a do

') **Van Gehuchten et Nelis,** ***Les lesions histologiques de la rage les animaux et chez l'homme,*** **Bul. de l'Acad. de Med.- de Bruxelles, XXIV, nr. 1 (N. A.).**

că centrii motori ai scoarţei şi ai măduvei sînt intacţi, dacă nu anatomic, dar cel puţin funcţional, aceşti autori au făcut experienţele următoare pe un animal atins de turbare paralitică.

Excitînd, prin electricitate, rădăcinile inferioare motrice, ei au produs contracţia muşchilor din partea opusă. Calea motrice este deci intactă, zic autorii, şi dacă aceste celule motorii prezintă crornoliză, o deplasare de nuclei etc, aceste leziuni nu pot fi decît secundare şi nu li se poate atribui nici o importanţă din punctul de vedere al simptomelor motorii prezentate de animal.

Dar dacă axul nervos prezintă numai leziuni finale, nu se poate spune la fel despre ganglionii periferici cerebrospinali şi simpatici.

Virusul rabic exercită acţiunea lui nocivă în mod principal, dar nu în mod exclusiv, asupra ganglionilor nervoşi periferici, asupra ganglionilor cerebrospinali şi asupra ganglionilor simpatici. El determină în aceşti ganglioni o modificare profundă, a cărei natură intimă ne scapă Încă, dar care sfîrşeşte în mod inevitabil prin distrugerea completă a unui număr mai mult sau mai puţin mare de celule nervoase. Această distrugere de celule nervoase nu este decît sfîrşitul unei proliferări active a elementelor celulare ale capsulei în care fiecare din celulele nervoase este conţinută. Aceste celule provin probabil din celulele endoteliale ale capsulei, multiplicîndu-se activ pe cale directă şi sfîrşind prin a inunda complet capsula corespunzătoare.

Se găsesc în acest moment pe preparate, numeroase grămezi de mici celule înghesuite unele peste altele. Fiecare din aceste grămezi înlocuieşte o celulă nervoasă ; este o capsulă lipsită de celula ei nervoasă şi umplută în totalitate cu celule noi. Cînd procesul distructiv este încă şi mai avansat, dispar însăşi limitele celulelor şi tot ganglionul este constituit de un ţesut nou, compus din celule mici în mijlocul cărora se pot observa încă resturi ale celulelor nervoase şi de vase destinse şi umplute cu globule roşii.

în ganglionii simpatici, se observă aceleaşi modificări, dar la un grad mai puţin pronunţat.

Intensitatea leziunilor variază de la un animal la altul ; astfel leziunile sînt mai pronunţate la cîine decît la iepure.

La cîine, distrugerea tuturor ganglionilor este izbitoare ; nodulii rabici sînt mai bine delimitaţi şi ţesutul de neoformaţie nu are de la început tendinţa să depăşească limitele capsulei endoteliale.

La iepure, dimpotrivă, distrucţia celulară este mai puţin pronunţată, capsulele endoteliale nu sînt invadate decît la periferia lor,

ţesutul de neoformaţie are o tendinţă manifestă de a depăşi limitel capsulei, astfel încît celula nervoasă scapă de invaziune.

Intensitatea leziunilor variază de la un ganglion la altul, astfe încît ganglionii cerebrali sînt mai puţin atinşi decît ganglionii spinali Din toţi ganglionii cerebrali, cel mai sensibil faţă de virusul rabi ar fi, după aceşti autori, ganglionul jugular. Acesta ar fi totdeaun distrus in toate elementele sale. în ganglionii! spinali, dimpotrivă, leziunile, cu toate că sînt caracteristice, respectă cîteva celule nervoase.

Aceşti autori recomandă deci, pentru a pune diagnosticul turbări la autopsia cîinelui, să se examineze ganglionul jugular.

Acest ganglion este situat la partea superioară a regiunii cervicale, la baza craniului, înaintea şi puţin în afara ganglionulu cervical superior al simpaticului. El poate fi izolat la iepure, î timp ce la cîine aceşti doi ganglioni par a forma o masă comună

Van Gehuchten şi Nelis au găsit la om o dilatare vaselor regiunii bulbare, o infiltrare perivasculară şi revărsăr sanguine. Celulele nervoase se găsesc cîteodată într-o acromatoz mat mult sau mai puţin pronunţată, cu dispariţia conturului vezicula al nucleului şi hipercromatoză nucleară. Degive[1]) consideră c turbat orice animal la care leziunile ganglionare sînt constante.

Hebrant[2]) ajunge la aceeaşi concluzie.

Nocard[3]) a cercetat dacă leziunile ce ise observă la cîinii mor de turbare sînt specifice şi dacă ele nu se observă şi în alte malad infecţioase ale centrilor nervoşi. El a cercetat, în sfîrşit, dacă e sînt destul de nete în toate perioadele maladiei, pentru a nu lăs nici o îndoială asupra justei lor valori.

Pentru a rezolva această chestiune, Nocard aminteşte obse vaţinie lui Cu11le şi Valle[4]). Aceşti autori au regăsit la 9 cîi morţi de turbare, leziunile descrise de Van Gehuchten şi Neli ˁi nu au găsit niciodată aceste alteraţiuni, nici la cîinii sănăto nici la cei morţi de alte maladii. Pentru a stabili dacă aceste leziu se manifestă prematur, Cuille şi Valle au inoculat 6 cîini, înce cînd să se apropie pe cît posibil de condiţiile în care se produ infecţia. Pentru a atinge acest scop, ei au injectat în muşchiul sem

[1]) **Degive, Bull. de l'Acad. de Med. de Bruxelles, 1900, nr. 1, p. 76 (N.**

[2]) **Hebnant,** ***Sur ies lesions de la rage chez le chien et sur le diagnostiq post-mortem de cette aiîection,*** **Annales de Medecine veterinaire, februa 1900, p. 76 (N.A.).**

[3]) **Nocard,** ***Sur le diagnostique post-mortem de la rage du chien,*** **Bull. l'Acad. de Med.,, Paris, 1900, mr. 16, p. 476 (N.A.).**

[4]) **Cuille et Va11e,** ***Sur Vanatomie pathologique et le diagnostique rap de la rage,*** **Revue veterinaire, iunie, 1900 (N.A).**

tendinos al fiecărui cîine o jumătate centimetru cub de emulsie de creier a unui cîine mort de turbare de stradă. Trei din aceşti cîini erau încă îndemni 63 de zile după inoculare, ceilalţi trei au făcut turbare şi au fost omorîţi mai mult sau mai puţin timp după debutul maladiei. Primul cîine sacrificat 17 ore după apariţia primelor simptome rabice nu prezenta decît rare focare mici de infiltraţie pericapsulară. Al doilea cîine, sacrificat 12 ore după apariţia simptomelor paralitice, prezenta leziuni ganglionare foarte nete. Al 3-lea cîine a fost omorît în timpul unui acces de turbare furioasă, după ce a muşcat mai mulţi cîini şi numeroşi berbeci. Leziunile ganglionare erau neînsemnate, de abia existînd puţină infiltraţie pericapsudară. Era deci imposibil să se pronunţe pentru turbare după examenul simplu aL preparatelor. Totuşi, clinic, turbarea era manifestă şi, mai mult, inocularea bulbului la iepuri a dat turbarea.

Din aceste cercetări, Nocard conchide că diagnosticul histologie al turbării are aceeaşi semnificaţie ca şi diagnosticul necropsie ,* adică: dacă rezultatul este pozitiv se poate afirma că animalul era turbat, dar cînd rezultatul este negativ nu se poate spune că el nu era bolnav.

în acest caz, diagnosticul nu este stabilit, zice Nocard şi veterinarul este strict obligat să recomande persoanei muşcate să urmeze tratamentul antirabic.

Van Gehuchten[1]) revine asupra tuturor punctelor pe care le-a studiat deja.

Ganglionii spinali prezintă două feluri de modificări, unele primitive ce interesează direct celulele nervoase, şi celelalte secundare consistînd în distrugerea celulelor nervoase prin acumularea celulelor endoteliale ale capsulei.

Aîteraţiunile primitive nu sînt specifice pentru celulele ganglionilor cerebrospinali, ci ele se pot regăsi în toate celulele axului nervos.

Aîteraţiunile secundare, dimpotrivă, nu se văd decît în ganglionii periferici: unele din aceste alteraţiuni nu sînt specifice infecţiunii rabice, altele, din contra, sînt absolut specifice. Van Gehuchten recunoştea cu Nocard şi Degive, că dacă existenţa acestor leziuni ganglionare este suficientă pentru a se afirma că un cîine era turbat, absenţa lor nu este suficientă pentru a se declara, cel puţin în stadiul actual al ştiinţei, că el nu era bolnav.

Van Gehuchten, *la rage,* Conference, aprilie, 1900, p. 33 (N.A.).

Publicînd conferinţa sa, Van Gehuchten *recunoştea c*[...] *leziunile capsulare există numai în turbarea de stradă şi că ele lipses*[...] *la animalele omorî te cu virusul* fix.

Acest autor remarcă în plus că leziunile nu sînt demonstrativ[...] *decît dacă animalul a murit spontan. El sfătuieşte, în consecinţă, s*[...] *se păstreze animalele suspecte sub observaţie.*

Iată aici concluziile lucrărilor lui Sans[1]):

Reacţiuni pericelulare de natură mixtă există mai ales la cîini vagabonzi turbaţi •, ele se localizează în bulb şi în măduvă (nevrogii[...] şi celule migratorii), în ganglionii peri- şi intercapsulari (celule endo[...] teliale şi migratorii). Aceste reacţiuni produc distrugeri celulare în ganglionii cerebrospinali şi simpatici (Babeş, Van Gehuchte[...] şi Nelis).

Van Gehuchten[2]) răspunzînd obiecţiilor lui Nooard afirmă că el nu a susţinut niciodată că metoda sa ar fi aplicabil[...] ia orice cîine suspect. Totuşi la un cîine mort de turbare ar f[...] suficient să se examineze cîţiva din ganglionii cerebrospinali, pentru a avea posibilitatea să se stabilească un diagnostic în 24 de ore *Nu este vorba de un diagnostic precoce,* ci numai de un *diagnostic rapid.*

Autorul remarcă în plus că leziunile ganglionare determinat[...] de virusul fix nu sînt comparabile celor produse de virusul d[...] stradă. în turbarea de stradă, leziunile distructive ale ganglionilo[...] cerebrospinali provoacă distrugerea majorităţii celulelor nervoas[...] ale ganglionului jugular şi a unui număr enorm de celule ale ganglionilor spinali. Aceste leziuni lipsesc cu totul în turbarea experimentală.

Van Gehuchten aminteşte că o constatare analogă a fos[...] făcută de mine însumi, în ceea ce priveşte focarele embrionare perivasculare, leziuni considerate ca patognomonice infecţiunii rabic[...]

Aceste două virusuri prezintă deci o diferenţă de acţiune foar[...] netă şi Van Gehuchten, urmînd exemplul meu, crede că aceast[...] diferenţă e datorită unei mai mari activităţi a virusului fix, ca[...] ar provoca moartea înainte ca leziunile să aibă timp să se produc[...]

Van Gehuchten retractează deci unele fapte pe care l[...] publicase în prima sa comunicare.

***) Sans, *Lesions anatomo-pathologiques de la rage chez Yhomme et ch*[...] *ies animaux,* Annales de la Soc. Medico-chirurgicale d'Anvers, 1900, marti[...] aprilie (N.A.).**

[2]) Van Gehuchten, *Â propos du diagnostique de ia rage des rue*[...] Seraaine medicale, 16 mai, 1900 (N.A.).

Bazîndu-se pe examenul histologie făcut de Nelis pe ganglioni, el crede că toţi cîinii morţi de turbare după inocularea în dura-mater prezentau de asemenea leziunile caracteristice ale turbării naturale.

„Era cu siguranţă o eroare, adaugă el, colaboratorul nostru confundînd ganglionii în timpul manipulării pieselor".

Diferenţa acestei alteraţiuni nu este datorită unei diferenţe a virusului, ci numai modului de inoculare. în turbarea naturală, saliva este introdusă în organism la o distanţă mai mult sau mai puţin mare de axul nervos cerebrospinal ; în turbarea experimentală, substanţa nervoasă virulentă este pusă în contact direct cu centrii nervoşi.

Van Gehuchten nu crede că variabilitatea leziunilor, după speciile animale, să fie datorită unei inegale rezistenţe a animalelor faţă de virusul rabic. El admite că această particularitate trebuie atribuită numai modului de inoculare. El se întreabă dacă, în turbarea iepurelui produsă prin muşcătură, leziunile ganglionare nu ar fi mai profunde.

Cuille şi Valle au obţinut rezultate ce nu concordă cu acelea ale lui Van Gehuchten; aceşti doi autori nu injectau saliva, ci substanţa cerebrală.

în rezumat, Van Gehuchten şi Nelis au declarat mai întîi că nodulii pericelulari ai măduvei nu au importanţa pe care le-a atribuit-o Babeş, pentru că ei nu se găsesc la iepurii trepanaţi cu virus fix. Mai tîrziu, chiar aceşti autori au fost obligaţi să recunoască că leziunile capsulare descrise de ei lipsesc nu numai la animalele inoculate cu virusul fix, ci şi la animalele inoculate, fie cu virus fix, fie cu virusul de stradă.

Ei afirmă chiar că experienţele lui Cuille şi Valle nu sînt demonstrative, pentru că aceşti autori au inoculat în muşchi nu saliva, ci substanţa cerebrală.

Van Gehuchten afirmă că în turbarea naturală, leziunile se regăsesc în mod constant; totuşi, în cazurile de turbare observate la om de către Sans, leziunile ganglionare erau atît de puţin pronunţate, încît acest autor se fereşte să se pronunţe asupra importanţei lor.

Leziunile ganglionilor sînt oare alteraţiuni primitive ale turbării ?

Hebrant[1]) răspunde negativ. Pînă acum, zice autorul, nimic nu ne autoriză să afirmăm că leziunea ganglionilor nervoşi semna-

[1]) **Hebrant,** ***Sur le diagnostique de la rage chez le chien par]"examen microscopique des ganglions nerveux,*** **Arinales de medecine veterinaire, iunie, 1900, p. 202 (N.A.).**

lată de Nelis este o leziune primitivă. înainte ca să se dezvol trebuie să existe leziuni în centrii cerebrospinali ai bulbului şi măduvei. Ganglionii nu participă la această tulburare decît secunc urmînd o cale centrifugă, în virtutea iradierii virusului, care sediul principal în substanţa nervoasă cerebrospinală.

Inoculările sub dura-mater nu au produs în mîinile lui Hebra nici o alteraţiune gangiionară.

în sfîrşit, pentru a se apropia încă şi mai mult de condiţ naturale, acest autor a inoculat doi cîini în cordonul comun al pneum gastricului şi al simpaticului ; el a găsit şi în acest caz lezi tipice de. turbare în ganglionii plexiformi şi ai lui Gasser.

2. VALOAREA DIAGNOSTICA A LEZIUNILOR GANGLIONARE ŞI VALOAREA EXAMENULUI COMBINAT AL LEZIUNILOR GANGLIONAR ŞI CENTRALE

Van Gehuchten, în primele sale publicaţii, afirmă că lez nile centrilor nervoşi pe care eu le-am descris în turbare şi ales *nodulii rabici,* nu sînt caracteristici ; ei ar fi numai în ganglic spinali şi pneumogastrici, unde, după acest autor, *aceste leziuni găsesc fără excepţie în toate cazurile de turbare experimentală naturală.* Eu am afirmat, dimpotrivă, într-o comunicare făcută Academia de medicină în 10 aprilie 1899, că leziunile ganglion nu sînt mai caracteristice decît leziunile pe care le-am descris măduvă şi bulb şi că ele sînt departe de a fi atît de regulate şi de caracteristice pe cît afirmă Van Gehuchten.

Dl. Nocard, pe de altă parte, a constatat că dl. V Gehuchten s-a înşelat, şi el a confirmat afirmaţia mea, că leziu sînt mai puţin caracteristice la animalele omorîte în prima perio a turbării decît la animalele ce au sucombat în urma mala Dl. Van G,ehirchten mărturiseşte singur în comunicarea făcută în numărul 16 din mai al revistei ,,Semaine Medicale" că s-a înşelat şi că în turbarea provocată cîinelui prin trepanaţie, se găsesc leziuni caracteristice în ganglionii spinali şi pneumogast Este regretabil că dl. Van Gehuchten nu a examinat totoc bulbul cîinilor săi, căci el ar fi găsit cu siguranţă leziunile ca teristice.

într-o altă publicaţie[1]), eu constat că în cazurile în care eli

[1]) **Babeş,** ***Les nodules rabiques et le diagnostique rapide de la rage,*** **P Medicale, 1900, 8 sept., nr. 75, (N.A.).**

sucombă de turbare de stradă, leziunile ganglionilor sînt de obicei foarte caracteristice. Dl. V a n G e h u c h t e n presupune chiar că eu nu am examinat ganglionii acestor animale. Trebuie să afirm, dimpotrivă, că am văzut mulți ganglioni de cîini morți de turbare naturală şi că am constatat cel mai adesea *nodulii mei rabici,* precum şi infiltrațiuni considerabile în ganglioni. Eu insist totuşi asupra faptului că, şi în aceste condiții, leziunile nu sînt *totdeauna* destul de pronunțate şi destul de caracteristice, pentru a permite *totdeauna* un diagnostic cert.

Din punct de vedere practic, eu nu aş îndrăzni să refuz tratamentul antirabic persoanelor muşcate de un cîine ce a sucombat în mod natural, chiar dacă nu se găsesc la el nodulii rabici în ganglioni. Leziunile măduvei şi bulbului sînt deseori mai pronunțate decît acelea ale ganglionilor, nu numai la clinii omorîți, ci chiar şi la aceia ce au sucombat de o moarte naturală. Examenul măduvei şi al bulbului ne dă deci certitudinea, în timp ce examenul ganglionilor numai, ne lasă cîteodată în îndoială.

Bazîndu-mă pe numeroasele mele cercetări, eu trebuie să mă țin într-aceeaşi rezervă asupra semnificației leziunilor ganglionilor pneumogastricului.

Iată de ce eu insist asupra examenului măduvei şi bulbului, care nu este mai dificil de făcut decît cel al ganglionilor. Eu sînt departe de a urma exemplul lui V a n G e h u c h t e n, care neglijează complet examenul măduvei şi bulbului, chiar şi după ce s-a convins de insuficiența metodei sale ; *eu insist asupra necesității examenului bulbului şi ganglionilor* şi sînt convins că un astfel de examen dă o certitudine mult mai mare decît numai examinarea ganglionilor.

Pentru a examina măduva sau bulbul în acelaşi timp cu ganglionii, se pun felii subțiri într-o cantitate destul de mare de formol (1 la 10). Se fixează a 2-a zi piesa pe plută, se fac cupe, se colorează cu albastru policrom sau cu fuxină fenicată diluată (a lui Ziehl). Se decolorează cu alcool pînă cînd se obține o diferențiere netă a substanței cenuşii colorate în roz sau albastru închis. Se clarifică cu esență de micşunea şi se pune în balsam de Canada-, se obțin astfel în 24 de ore preparate demonstrative în care se văd (la nivelul planşeului, de-a lungul rafeului şi mai ales în nucleii pneumogastrici, ai hipoglosului, în coarnele anterioare ale măduvei) noduli de țesut embrionar în jurul vaselor şi în jurul celulelor nervoase, trombusuri

leucocitare în vasele mici şi adesea mici hemoragii şi leziuni de cromatoliza mergînd cîteodată pînă la distrugerea celulelor nervoase

Examenul ganglionilor ar putea completa în mod avantajos această observație. Figura 9 A reprezintă starea normală a ganglionului mixt al cîinelui, în timp ce figura 9 B arată leziunile foart grave ale aceluiaşi ganglion într-un caz de turbare de stradă. S

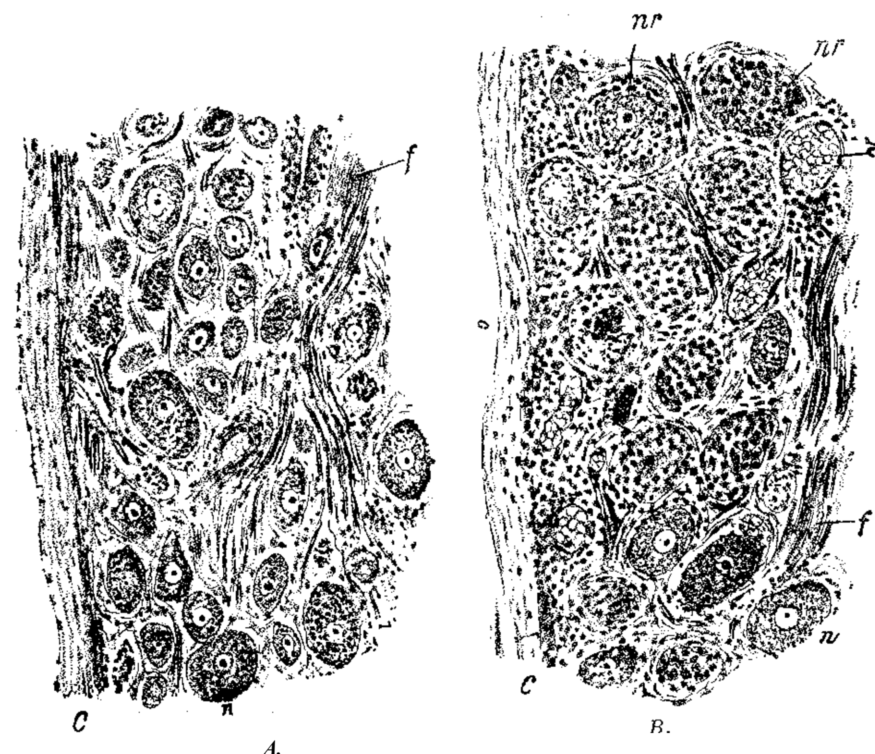


Fig. 9. — A. Ganglion spinal normal. B. Ganglion spinal în turbarea de stradă a cîinel mort după 5 zile de boală :

G, capsulă; /, fibre nervoase; *n,* celule nervoase; *C,* capsulă; /, fibre nervoase; *v,* vas foarte dilatat înconju de un țesut embrionar; *n,* celulă nervoasă normală; *nr,* nodul rabic ce înlocuieşte o celulă nervoasă; *nr',* forn rea unui nodul pe socoteala unei celule nervoase.

văd în această figură, în locul celulelor nervoase, noduli cel compuşi din celule capsulare ce au înlocuit în mare parte cel nervoase. Aspectul ganglionului este totuşi departe de a fi tot de demonstrativ, în majoritatea cazurilor.

Iată un exemplu al superiorității unui examen complet.

Un cîine muşcă două persoane, el recunoaşte pe stăpînul Şi nu mănîncă ; el nu muşcă decît dacă îl iriți. Este trist şi suc a. 3-a zi la institut, cu simptome paralitice puțin nete, sensibil

fiind intactă. Nu se găseşte nimic în stomac; meningele sînt congestionate. Secţiunea ganglionilor spinali, pneumogastrici şi ai lui Gasser nu arată decît puţine leziuni. Trebuie mult căutat pentru a se găsi porţiuni mai bogate în celule embrionare, în jurul unor celule nervoase (fig. 10 şi 11). Dimpotrivă, în acelaşi caz, bulbul (fig. 2) prezintă leziuni foarte caracteristice : nodulii rabici şi pe alocuri o tromboză leucocitară a vaselor înconjurate de o zonă embrionară.

Fig. 10. — Ganglionul jugular al pneumogastricului al aceluiaşi cîine al cărui bulb raliidian este reprezentat în fig. 2. Mărire slabă;
c, capsulă; *n*, celule nervoase *i*; ţesut interstiţial. Acest ganglion are o aparentă normală sau aproape normală

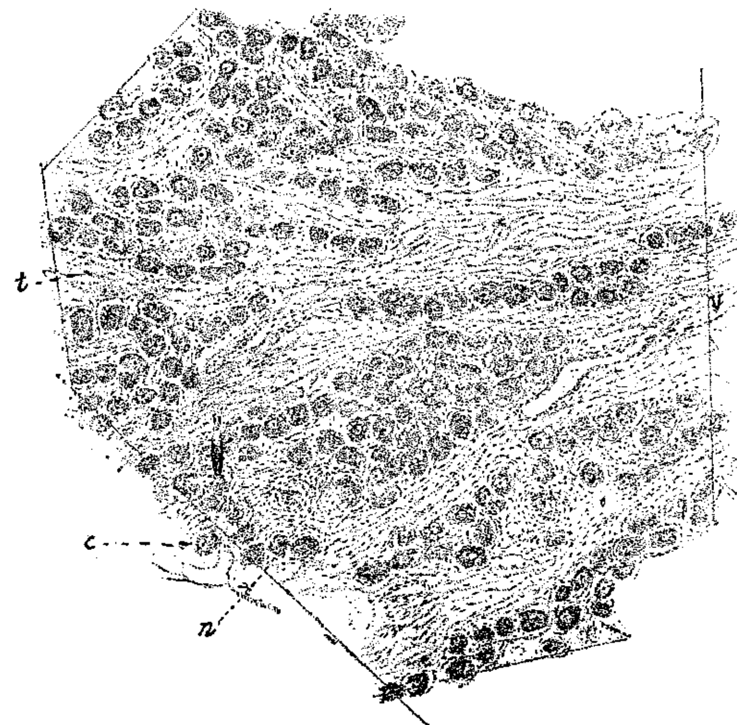
Lfix iepure, inoculat prin trepanaţie cu măduva cîinelui, sucombă după 18 zile. Bazîndu-ne: 1) pe această constatare ; 2) pe publicaţia mea relativă la leziunile precoce ale turbării (Academia de Ştiinţe, 18 martie 1898); 3) pe consideraţiile clinice ce ne forţează să admitem leziuni esenţiale în centrii nervoşi, *rezultă că examenul măduvei şi bulbului se impune pentru diagnosticul rapid al turbării.* întradevăr, leziunile bulbului şi ale măduvei sînt adesea precoce, în timp ce în multe cazuri, leziunile ganglionare nu devin manifeste decît mai tîrziu.

Adaug încă, ceea ce am menţionat deja într-o comunicare făcută în „Annales de l'Institut Pasteur" în 1892, că leziunile rabice ale centrilor nervoşi, specifice prin origine şi prin topografia lor, nu sînt specifice din punct de vedere histologie ; în unele maladii infecţioase, ca în maladia cîinilor tineri, se pot întîlni în diferite puncte ale sistemului nervos, noduli şi leziuni vasculare analoge. Acest fapt a fost confirmat de M a r i n e s c u (Academia de Medicină, iunie, 1898).

Eu am constatat de asemenea leziuni ganglionare analoge în urma nevritelor şi traumatismelor profunde ale nervilor. Pentru a evita erorile posibile, trebuie recurs la examene mai întinse, ţinînd seama de topografia particulară a leziunilor rabice.

Aceasta este mult mai caracteristică decît constatarea nodulilor sau a stării de proliferare celulară găsită în unul sau doi ganglioni spinali.

Invit deci pe medici să nu se mărginească la examenul ganglionilor pentru a pune diagnosticul rapid al turbării şi să întrebuinţeze



- Fig. 11. — Ganglion spinal cervical al cîinelui al cărui bulb a fost desenat în fig. 2 , mărire slabă.
V, vas; *t*, ţesut interstiţial ce conţine fascicule nervoase ; *c*, celula nervoasă normală; *n*, proliferare puţin pronunţată a ţesutului capsular în iurul cîtorva celule nervoase, acestea din urmă devenind palide. Este suficient să se compare aceste leziuni caracteristice cu leziunile foarte pronunţate ale bulbului în acelaşi caz, pentru a aprecia necesitatea examenului acestuia din urmă în diagnosticul rapid al turbării.

totodată metoda mea veche, care constă în a examina centrii ner Numai în cazul în care nici bulbul, nici măduva nici gangli cîinelui care a muşcat nu prezintă tromboze leucocitare sau no perivasculari sau pericelulari, se poate presupune cu multă pr bilitate că animalul nu era turbat. Dacă însă clinele a sucon de moarte naturală, această constatare va permite să se exc turbarea, cu certitudine.

3. SEMNIFICAŢIA LEZIUNILOR GANGLIONARE

Crocq[1]) face de asemenea reistricţiuni în ceea ce priveşte experienţele lui Van Gehuchten şi Nelis, Cuille şi Valle. El constată că dacă se compară leziunile descrise de Babeş, controlate de 100 de ori în timp de 12 ani cu acelea a lui Van Gehuchten şi Nelis, trebuie să se conchidă că neoformaţiunile perivasculare descrise de Babeş prezintă unele caractere constante de localizare şi de evoluţie, ce le acordă inevitabil o valoare considerabilă.

Crocq face examenul comparativ al pieselor provenite de la un cîine mort de turbare pe stradă. El găseşte în creier congestie, dilatare vasculară, diapedeză, infiltraţie difuză a scoarţei cu celule mai mult sau mai puţin voluminoase şi mai mult sau mai puţin rotunde. Aceste celule ajung în unele locuri în contact cu celulele cerebrale piramidale şi poligonale ; ele pătrund cîteodată în corpii înşişi ai neuronilor. Unele celule nervoase sînt profund - alterate ; altele păstrează un aspect mai mult sau mai puţin normal ; altele, în sfîrşit, fiind în cromatoliza mai mult sau mai puţin pronunţată, sînt prin aceasta mai mult sau rnai puţin atrofiate si deformate.

în bulb, fenomenele vasculare sînt încă şi mai accentuate ; se găseşte congestie, diapedeză şi chiar hemoragii. Ţesutul nervos este infiltrat cu celule neoplazice ce Sînt fie diseminate, fie reunite în insule compacte, formînd tuberculii rabici.

în aceste regiuni, celulele embrionare se pun în contact cu neuronii, în care pătrund chiar destul de des. Celulele nervoase sînt alterate foarte inegal, unele neprezentînd decît o hipercromatoză însoţită de o uşoară deplasare a nucleului, altele găsindu-se într-o cromatoliza difuză sau periferică cu deplasarea şi hipercromia mai mult sau mai puţin accentuată a nucleului. Celulele senzitive sînt în general mai profund alterate decît celulele motorii, cu toate că infiltraţiile predomină în partea anterioară a bulbului.

Aîteraţiunile sînt identice în regiunile superioare ale măduvei. Celulele coarnelor anterioare sînt profund atinse şi adesea pe cale de distrugere, cornul stîng este mult mai alterat decît cel drept, găsindu-se aici de asemenea nodulii neoplaziei ai bulbului.

Pe toată întinderea măduvei spinării, leziunile sînt aceleaşi. Se regăseşte peste tot congestia, diapedeză, hemoragiile, produsele neoplazice, cromatoliza şi distrugerea mai mult sau mai puţin profundă a celulelor nervoase.

Ganglionul pneumogastricului pezintă maximul leziunilor descrise de Van Gehuchten şi Nelis ; el conţine mase de celule mai mult sau mai puţin rotunjite şi voluminoase, dispuse în mod regulat şi abia permiţînd să se recunoască organul ce se examinează. Se vede în cîteva locuri o dispoziţie concentrică a nucleilor nou-formaţi, amintind vag locul pe care îl ocupau celulele nervoase ;

[1]) Crocq, *Les lesions anatomo-pathologiques de la rage sont-elles specifiques ?*, ^ournal de Neurologie, 1900, 3 iulie, anul III, nr. 13 (N.A.)

se observă în alte locuri o acumulare de celule embrionare în jurul spaţiilor nutritive. Dispoziţia maselor de neoformaţiune permite să se recunoască dubla origine a infiltraţiei, care este totodată vasculară şi capsulară. Se văd pe alocuri celule nervoase profund alterate pe cale de dispariţie etc. Ganglionii simpatici prezintă leziuni profunde. Un număr mare de celule persistă, marea majoritate este în cromatoliza difuză sau periferică, cu deplasarea nucleului. Aîteraţiunile celulare nu sînt în raport direct cu invaziunea celulelor de neoformaţie. Se găsesc celule nervoase profund alterate„ dar a căror capsulă este încă intactă, în timp ce altele, mai puţin atinse, prezintă deja o multiplicare manifestă a celulelor endoteliale.

în ganglionii simpatici, ca şi în ganglionii jugulari, infiltraţia este totdeauna capsulară şi vasculară. Infiltraţia endotelială pare totuşi să se producă cu mai multă intensitate In jurul capsulelor endoteliale decît în interiorul lor.

Un număr de celule nervoase sînt înlocuite de mase de neoformaţiune ele sânt mai puţin îngrămădite ca în ganglionii jugulari. Nodulii rabici descrişi de Van Gehuchten şi Nelis sînt mai bine delimitaţi decît în ganglionii jugulari, unde faza avansată a alteraţiunii împiedică să se distingă bine distribuţia lor. Crocq sfîrşeşte expozeul său, zicând că leziunile descrise de Babeş şi Van Gehuchten sînt remarcabile şi prezintă totodată o asemenea gravitate şi sînt atît de nete că el înţelege pentru ce aceşti autori au ajuns să considere aceste alteraţiuni ca specifice.

Crocq nu crede în specificitatea leziunilor din bulb şi din măduvă. Totuşi, lui îi pare probabil ca ele să poată exista în alte maladii, cu aceeaşi intensitate şi aceeaşi localizare.

Congestia, diapedeză, formarea nodulilor neoplaziei, distrugerea celulară pe toată întinderea axului cerebrospinal, prezintă un caracter particular prin intensitatea lor.

Aceste alteraţiuni nu sînt specifice prin ele înşile, ele denot numai o stare toxiinfecţioasă acută a centrilor nervoşi.

Cu toate că nu s-au semnalat niciodată pînă acum alteraţiuni atît de marcate în centrii nervoşi, trebuie totuşi admis că ele s-ar putea de asemenea produce sub influenţa altor afecţiuni. Crocq se întreabă apoi dacă leziunile descrise de Van Gehuchten şi Nelis sînt specifice.

El constată că nodulii rabici, care, după Van Gehuchten şi Nelis, s-ar găsi în mod primitiv în ganglioni în toate cazurile de turbare, nu se găsesc în mod constant în turbarea de stradă.

Autorul face acestor autori obiecţia pe care aceştia i-au făcut-o lui Babeş. Leziunea ganglionară nu poate fi specifică, deoarece nu se regăseşte în toate cazurile de turbare.

Crocq adaugă că leziunea ganglionară poate exista şi în alte maladii într-un grad mai mult sau mai puţin accentuat. El ar fi găsit în ganglionii plexiformi unui copil mort de crup, toate celulele nervoase alterate; el abia a găsit p

alocuri câteva celule aproape normale. Celulele nervoase prezentau o cromatoliza difuză sau periferică de diverse grade. Nucleul hipercromatic era deplasat la . periferia corpului celular, care prezenta o culoare mai mult sau mai puţin închisă. Contururile celulei erau mai mult sau mai puţin neregulate, se observau depresiuni în neuronii cei mai alteraţi. Capsula pericelulară normală prezenta în unele locuri o multiplicare foarte netă a celulelor «endoteliale. Capsula, în loc de a conţine o serie regulată de nuclei dispuşi în jurul celulei nervoase, conţinea un număr considerabil de nuclei endotelialii, ce formau fie un singur capuşon situat de o singură parte, fie o teacă groasă regulată.

Aceste capuşoane şi aceste teci erau constituite din mai multe rînduri concentrice de celule. Privite în ansamblul lor, aceste produse se distingeau cu uşurinţă de restul preparatului; ele formau noduli caracteristici în sînul cărora se găsea un corp celular mai mult sau mai puţin redus şi alterat.

Examinînd cu atenţie aceste preparate, se găseau toate formele de celule, începînd cu acele ce au o capsulă normală, pînă la altele ce erau înconjurate de un capujşon sau de un manşon gros, constituite din celule endoteliale. Pe măsură ce celula nervoasă diminua în volum, celulele endoteliale invadau capsula. Ele pătrundeau câteodată de asemenea în corpul celular.

împingînd şi mai departe cercetările sale, Crocq găseşte noduli constituiţi din mase celulare mai mult sau mai puţin neregulate şi a căror dispoziţie concentrică nu lăsa nici o îndoială asupra originii lor capsulare.

în crup ca şi în turbare, ailteraţiundle celulare par a fi independente de âiteraţiunile capsulare. în ambele cazuri se găsesc celule profund alterate şi a căror capsulă este atinsă, în timp ce alte celule sînt învelite de asemenea cu un capuşon gros de celule endoteliale. Crocq nu a găsit totuşi nici congestie, nici diapedeze, nici leziuni remarcabile în ganglionii simpatici.

Comparînd aceste leziuni ale ganglionilor proveniţi de la un copil mort de crup, cu acelea care se găsesc în turbarea de stradă, autorul stabileşte de la început diferenţa următoare :

în timp ce în turbare, leziunile sînt vasculare şi capsulare, în cazul crupului studiat, leziunile sînt numai capsulare. Crocq consideră ca o disociaţie a celor două leziuni, lipsa infiltraţiei şi diapedezei, tulburări cărora Van Gehuchten nu le atribuie, pe bună dreptate, decît o importanţă secundară.

Lipsa leziunilor vasculare dovedeşte că inflamaţia singură nu este suficientă pentru a produce noduli capsulari. Producerea nodului capsular nu este deci numai [un fenomen] inflamator, ea prezintă o semnificaţie mai precisă.

Autorul termină zicînd că scopul său nu este de a refuza leziunilor ganglionare orice importanţă în simptomatologia turbării. Existenţa leziunilor ganglionare, atunci cînd leziunile axului nervos sînt puţin accentuate, dovedeşte că âiteraţiunile capsulare au şi ele importanţa lor. Autorul consideră totuşi că leziunile cerebrale, bulbare şi medulare, joacă un rol mare.

Marinescu[1]) a găsit în ganglionii cerebrospinali âiteraţiunil studiate în mod special de Van Gehuchten, dar el nu le atribu aceeaşi valoare şi nu le dă aceeaşi interpretare. In general se poa spune că aceste leziuni sînt rezultatul iritaţiunii exercitate de u agent toxic sau infecţios asupra elementelor vasculare şi interst ţiale, pe de o parte, sau asupra elementelor parenchimatoase, pe c altă parte.

Virusul rabic exercită de asemenea cu certitudine o acţiu asupra celulelor nervoase. Rezultatul este foarte variabil; se găse toate gradele de alteraţiune, de la cea mai uşoară cromatoliza pî la cea mai completă cromatoză.

Virusul rabic are în mod real o acţiune electivă asupra cel lelor nervoase ; într-adevăr, cînd se inoculează iepurii cu virus f se găseşte la aceste animale o acromatoză destul de pronunţată celulele ganglionilor spinali în timp ce ea lipseşte complet în celul vasculare interstiţiale.

Van Gehuchten susţine că leziunile celulelor nervoase s banale ; tot atît de banale sînt leziunile găsite de el în ganglio spinali, acestea din urmă neavînd nici măcar valoarea unei alte ţiuni infecţioase.

Marinescu a observat de asemenea noduli analogi, ori câte ori celula ganglionară dispărea.

Aşa cum au arătat Ladame şi Babeş, se găsesc noduli rab în ganglionii jugulari chiar şi după secţionarea pneumogastricu

Van Gehuchten crede greşit că poate explica toate fe menele turbării prin leziunilie ganglionilor spinali, neţinînd de seama de celelalte leziuni concomitente.

Dacă leziunile ganglionilor senzitivi pot explica hipereste delirul, hidrofobia, este evident că fenomenele paralitice nu pot explicate decît prin leziunile medulare şi bulbare ce există cu s ranţă în turbarea paralitică.

Marinescu termină, zicînd că, dacă prezenţa acestor lez fie în bulb, fie în ganglionii spinali, constituie un fapt impor pentru diagnosticul turbării, absenţa lor nu exclude cu nimic ace boală.

Prezenţa acestor leziuni are o mare valoare pentru a se sta diagnosticul ; dar trebuie ţinut seama de faptul că leziuni asema toare se găsesc de asemenea în alte câteva boale infecţioase toxice,

[1]) Marinescu, Comunication â l'Academie de Medecine de Paris, 1900 (

Hebrant[1]) publică rezultatul examenului ganglionilor periferici în 5 cazuri de turbare experimentală provocată prin injectarea unei emulsii preparată din bulbul unui cîine sacrificat în cursul maladiei.

Din 11 cîini turbaţi, 6 nu au prezentat decît leziuni în ganglionii plexiformi. Din 6 cîini, 3 au fost inoculaţi direct în craniu, unul în muşchii labei anterioare drepte, unul în nervul median şi un altul în nervul tibial posterior.

Acest autor conchide că leziunile ganglionare semnalate de Van Gehuchten şi Nelis în turbarea de stradă nu sînt constante.

Lipsa acestor leziuni nu exclude infecţiunea rabică.

Eu însumi, fără să contest în mod absolut valoarea leziunilor ganglionare, cum face Van Gehuchten relativ la leziunile medulare şi bulbare, sînt de părere că aîteraţiunile măduvei alungite şi ale măduvei spinării sînt mai ales acelea ce corespund simptomelor ce se observă în turbare. Aîteraţiunile provocate în sistemul nervos central de turbare sînt specifice, pentru că ele sînt cauzate de un virus specific şi pentru că manifestările maladiei sînt atît de particulare, că ne vedem obligaţi să admitem că leziunile histologice trebuie să intereseze totdeauna anumite părţi bine determinate ale sistemului nervos. Specificitatea lor nu rezidă deci atît în forma şi gruparea celulelor, cît în localizarea lor.

Cu această restricţie, se poate considera ca specifică îngrămădirea celulelor în jurul unor vase şi unor celule nervoase, căreia i-am dat numele de *nodul rabic.*

Prezenţa acestor leziuni în anumite regiuni la cîinii morţi de turbare de stradă a fost totdeauna pentru mine o dovadă de turbare în aproape 100 de cazuri confirmate prin inoculare la iepure. Cînd aceste leziuni au lipsit, iepurii inoculaţi prin trepanaţie nu au murit niciodată de turbare.

Tehnica. Iată cum se procedează în institutul nostru :

Se examinează mai întîi bulbii şi măduvele ce provin fie de la animale sănătoase omorîte prin asfixiere, fie de la animale ce au sucombat de alte maladii, fie, în sfîrşit, de la animale atinse de turbare. Numai după ce s-a pus diagnosticul bazat pe acest examen, ni se comunică dacă animalul este turbat sau nu.

Cîteodată noi am rămas în îndoială, dar niciodată nu am pus un diagnostic inexact.

Pentru examenul microscopic al pieselor se procedează în felul următor : felii mici de creier, de bulb, de măduvă, sînt puse într-o cantitate suficientă de formol 1 la 10 şi păstrate cîteva ore la termostat. Se fac apoi cupe la microtom,

1) Hebrant, *Sur la valeur clinique des lesions des qanalions nerveux* cff^W^jS."^ ^ ChiQnf Annales de MédGCine V«Wnai?r?^no'iembS;

la gheaţă (cu acid carbonic). Cupele sînt colorate cu albastru policrom sau fuxină fenicată (Ziehl), se decolorează apoi cu alcool acidulat, se deshidratează ajutorul alcoolului sau xilolului, şi se pun în balsam de Canada.

Pentru studiul leziunilor fine ale sistemului nervos, se întrebuinţează asemenea metoda lui Nissl, a cărei tehnică este următoarea :

1. Fixarea piesei în alcool de 96°.
2. Lipirea pieselor de plută cu ulei sau cu gumă arabică.
3. Cupe.
4. Colorarea cu albastru de metilen într-o sticlă de ceas, ţinută deasu unei flăcări de alcool (65—70°), pînă la apariţia de bule fine în materia colora

Soluţia întrebuinţată este următoarea: albastru de metilen 3,75 g, săp veneţian 1,75 g, apă distilată 1000 g.

5. Spălare cu alcool timp de 1 sau 2 minute.
6. Uscarea cupelor pe lamă. Se colorează cupele cu esenţă de Cajep sugînd excesul de colorant cu sugătoarea ; se pun apoi în balsam de Canada.

Dacă vroim să evităm colorarea substanţei albe, în loc de a spăla cup timp de 1 sau 2 minute, se lasă, dimpotrivă, mai multe ore, ca să se usuce.

Uscarea cupelor pe lamă trebuie făcută cu multă precauţiune ; prepa tele trebuie să prezinte o colorare albastră foarte palidă, care devine mai înch prin întrebuinţarea oleiului. Numai prin acest procedeu, s-au putut exam într-un mod convenabil procesele de degenerescentă. Nucleii se colorează p cu acest procedeu: pentru a-i colora bine trebuie întrebuinţate hematoxilin nucleare/după fixare cu acid nitric 10% sau cu lichidul lui Flemming. Nis a preconizat procedeul echivalenţei celulelor ; această metodă consistă în a ţ seama de imaginea microscopică a celulelor nervoase ale unui animal sănăt omorît în anumite condiţiuni.

Orice deviaţie de la imaginea echivalentă trebuie să fie atribuită influ ţelor necunoscute ale tehnicii şi nu trebuiesc de aceea luate în consideraţie.

Toate preparatele celulelor nervoase au echivalentele lor în prepara provenite de la animale sănătoase ; este evident că orice modificare ce nu găseşte în preparatele făcute pentru a servi de echivalent denotă o alteraţi patologică.

CAPITOLUL XIII

CORPUSCULII LUI NEGRI ŞI CELELALTE FORMAŢIUNI MICROSCOPICE PARTICULARE GĂSITE IN TURBARE

1. Corpusculii hialini şi granulaţiunile fine intraceluiare ale lui Babeş. 2. Corpusculii lui Negri. Tehnica cercetării acestor corpusculi. Metoda lui iMann, soluţia lui Giemsa, Ramon y Cajal-Giemsa. Metodele simple ale lui Babeş-Ştefănescu, Volpino, Bohne, Lentz etc. 3. Morfologia, apariţia şi distribuţia corpusculilor lui Negri. 4. Natura corpusculilor, valoarea lor diagnostică. 5. Corpusculii lui Babeş şi Lentz.

1. CORPUSCULII HIALINI ŞI GRANULAŢIUNILE FINE INTRACELULARE (BABEŞ)

în 1886 *), eu am descris în celulele nervoase ale omului şi animalelor moarte în urma turbării, nişte corpusculi hialini ce se colorau bine cu culorile de anilină. Aceşti corpusculi de un volum variabil, sînt înconjuraţi de o zonă palidă ; în interiorul lor se observă adesea mici granulaţiuni. Ei se găsesc în creier, bulb şi măduvă. Eu l-am reprezentat în 1890 în atlasul nostru, *Atlas du systeme neiveux,* ca şi în ,,Annales de l'Institut Pasteur", în lucrarea mea *Asupra leziunilor rabice* [2]). Este în afară de orice îndoială că aceşti corpusculi nu sînt altceva decît corpusculii descrişi mai tîrziu de Negri. Cum în acea epocă eu nu am putut să-i decelez în toate cazurile de turbare, eu nu le-am atribuit toată importanţa pe care o meritau.

Am descris şi am desenat de asemenea în al meu *Atlas d'Histologie pathologique du Systeme nerveux* (Hirschwald, Berlin) granulaţiuni de o fineţe extremă, cu sediul în protoplasma celulelor nervoase şi care se colorau cu metodele intensive cu ajutorul mordanţilor. Totuşi, eu nu m-am pronunţat asupra semnificaţiei lor.

în 1904, R e m l i n g e r şi S c h u d e r, arătînd că virusul rabic poate trece prin unele filtre impermeabile pentru majoritatea microbilor, au făcut să se înţeleagă pentru ce microbii turbării nu au fost niciodată văzuţi.

Virusul poate fi situat în categoria microbilor „invizibili". Eu am repetat aceste experienţe şi am constatat că microbul poate trece prin filtrele traversate de microbi mici cu un diametru de 0,1 \i la 0,2 |i aproximativ. Virusul rabic este oprit de filtrele care nu lasă să treacă aceşti microbi. Se poate deci conchide că virusul rabic este constituit din elemente de un diametru de aproximativ 0,1—0,2 \i.

Mi s-a întîmplat într-adevăr să pot trece unii bacili extrem de fini, abia vizibili, izolaţi din apă, printr-o bugie Berkefeld impermeabilă pentru virusul rabic.

într-o publicaţie făcută la Academia Romînă (octombrie 1904), eu am comunicat acest rezultat, ajungînd la concluzia că microbul turbării, cu toate că este foarte mic, trebuie să fie vizibil. Eu am anticipat că el este reprezentat printr-o pulbere fină, colorată foarte intens cu ajutorul mordanţilor, ce se observă în celulele degenerate.

¹) **B a b e ş,** *Tanulmânyok a veszettsegrol,* **Orvosi Hetilap 1886 (N A)**
²) **B a b e ş, Annales de l'Institut Pasteur, 1892,** *Sur certains caracteres des lesions histologiques de la rage* **(N.A.).**

într-adevăr, tratînd piesele în mod foarte intensiv cu tanin şi apo cu culori bazice de anilină sau bazice fenicate, eu am observat cîteodată granulaţiuni de o fineţe extremă, semănînd cu o pulbere colorată, c umpleau celulele nervoase la periferia lor, menajînd nucleul. Eu am figurat în *Atlas d'Histologie pathologique du Systeme nerveux* din, 1898 aceste granulaţiuni rotunde, fie duble, fie în lănţişoare mici, fi în formă de bastonaşe mici. în comunicarea mea făcută la Academi Romînă, eu am conchis următoarele: „Faptele rezultate din încercă rile noastre de filtrare a virusului rabic, confirmă ceea ce noi am găsi la examenul microscopic. Se văd într-adevăr, în jurul celulelor nervoas modificate şi în interiorul lor, regiuni alterate, granulaţiuni mici sa bastonaşe mici de 0,1—0,2 **LI** diametru, ce nu se colorează decît c greutate cu unele metode de fixare. Aceste granulaţiuni formează u fel de pulbere fină".

Iii ultimul timp, eu am examinat un număr mare de microbi şi d cupe din centrii nervoşi cu metoda Ramon y Cajal-Giemsa şi cu acee pe care V a n E r m e n g h e m o întrebuinţează¹ pentru colorarea cililor- prin aceste metode, microbii par mult mai mari. Eu am putut pun astfel în evidenţă granulaţiuni particulare în celulele modificate pri turbare. Tratînd cu mare grijă, pentru a evita formarea de precipitat cupele de măduvă rabică cu metoda Ramon y Cajal combinată c coloraţia intensă Romanowsky sau Giemsa, se constată totdeauna u număr mare de granulaţiuni foarte fine negre, analoge celor pe ca le-am obţinut. Ele sînt mai puţin aparente cînd se întrebuinţează m toda lui Giemsa sau a lui Ziehl-forZe, după un alt mordansaj prealabi

Noi vom vedea că corpusculii lui Negri nu reprezintă forma activ a parazitului turbării şi că el trebuie deci căutat în celulele nervoa ale bulbului şi ale măduvei. Noi ştim, -în urma cercetărilor lui S c h d e r şi lui R e m l i n g e r, că acest microb trece prin filtrele care reţ majoritatea microbilor. El este deci foarte mic, atît de mic, încît chi şi corpii centrali ai corpusculilor lui Negri nu ar putea fi niciod priviţi ca microbii intacţi ai turbării ; fiind încapsulaţi, ei sînt p babil umflaţi, modificaţi. într-adevăr, corpii centrali se colorează du A m â f o şi F r a g e l l a ¹) cu verdele de metil-pironină, în timp ce g nulaţiunile mele nu se colorează prin acest procedeu. Aceşti corpi ce trali nu sînt poate decît corpusculi de origine nucleară sau protopl matică, conţinînd numai virusul zis „invizibil".

i) A m a t o u. F r a g e l l a, *Negrische Korper* **etc, Ztschr. f. Hygiene, t. mai 1910.**

Tratînd preparatele bulbului şi ale măduvei animalelor ce au murit de turbare, prin metoda lui Romanowsky-Giemsa, se observă, cu o mărire puternică (de exemplu Hartglasapochromatische Reichert 2 milimetri şi ocularul aprocromatic 8), în citoplasmă celulelor degenerate, aceleaşi granulaţiuni rotunde, înconjurate de o zonă palidă, colorate în albastru sau în verde palid, adesea în puncte duble sau în lanţuri mici.

Tratînd piesele cu argint, prin metoda Ramon y Cajal sau Levaditi şi colorînd cu Giemsa, se obţin preparate foarte demonstrative ale acestor granulaţiuni. Ele sînt în parte impregnate cu argint, formînd o pulbere neagră de o mare fineţe. Cum impregnarea nu este totdeauna de aceeaşi intensitate, pe unele preparate, granulaţiunile sînt puţin mai mari sau mai inegale. Aceste preparate sînt foarte fine, de volum aproape egal, şi înconjurate de o zonă subţire, clară. Adesea se observă lîngă granulaţiuni negre, alte granulaţiuni de acelaşi diametru, ce nu au prins argintul şi sînt colorate în albastru palid.

Dacă preparatul este bun, nu se văd decît granulaţiuni negre, de diametru egal, prost limitate şi care nu există decît exclusiv în citoplasmă celulelor degenerate al căror nucleu este respectat.

Se poate astfel vedea, pe piesele provenite de la animalele omorîte la debutul manifestărilor rabice, că aceste granulaţiuni nu există în celulele sănătoase, că ele nu se găsesc de obicei în celulele ce conţin corpusculii lui Negri. Totuşi unele celule nervoase mai mici din cornul lui Ammon, din substanţa cenuşie a centrelor sau din ganglionii spinali, conţin de asemenea granulaţiuni. Acestea sînt foarte numeroase în celulele cele mai modificate, adică în celulele radiculare ale măduvei şi ale bulbului ca şi în celulele ganglionilor spinali.

La debutul leziunii, se văd puţine granulaţiuni între neurofibrilele îngroşate.

Aceste fibrile devin atît de groase, pierzînd şi colorabilitatea cu argint, că ele ocupă toată celula ; ele înlocuiesc complet citoplasmă. Intre aceste fibrile devenite cordoane groase, omogene, colorate în galben-verzui, cu marginile sinuoase, există mici spaţii clare, care în majoritatea lor conţin în mijloc o granulaţiune neagră sau albastră.

In această fază a degenerescentei, se vede deci un număr limitat de granulaţiuni între neurofibrilele hipertrofiate.

In acelaşi timp, nucleul devine unghiular, omogen, puţin distinct, colorat în brun-verde închis ; nucleolul este umflat şi abia se distinge prin culoarea sa albăstruie.

Mai tîrziu, neurofibrilele hipertrofiate şi devenite palide disp în acelaşi timp cu nucleolul ; celula se prezintă atunci ca o ma amorfă spongioasă, gălbuie, invadată complet de o pulbere fină neagr Fiecare granulaţiune simplă sau dublă, prezintă o zonă fină, palidă.

Prelungirile celulare participă de obicei la îngroşarea şi dispariţ neurofibrilelor.

Granulaţiunile negre diferă de bastonaşele brune, mai mari, descri de Cajal; acestea din urmă sînt resturi de neurofibrile.

Este important să nu se confunde aceste granulaţiuni cu precip tatele de argint. Se întîmplă într-adevăr adesea, ca un preparat să f acoperit de un precipitat negru format din granulaţiuni mai mult s mai puţin fine.

Dar în aceste cazuri, precipitatele nu sînt niciodată limitate num la nivelul celulelor degenerate din anumite regiuni. Niciodată gran laţiunile de precipitare nu sînt înconjurate de zone clare ; niciodată sînt de volum atît de uniform ca în preparatele de măduvă rabic Niciodată nu se găsesc granulaţiuni albastre lîngă precipitate ; ni odată aceste precipitate nu menajează nucleul.

Singura obiecţiune la care trebuie de răspuns este aceea ca presupune că aceste granulaţiuni fine, colorabile, nu sînt decît pr duse particulare de degenerescentă ale citoplasmei. Dar microbii s în special aceia care prin Giemsa reduc argintul şi se impregnează mod foarte omogen în negru, apărînd totodată mai mari şi mai preci Era dar de prevăzut că microbul turbării, dacă va prinde argintul, va arăta mai mare şi mai precis decît prin alte metode de colora De asemenea, ara impresia că aceste granulaţiuni negre pe care le-am găsit niciodată în vreo altă leziune experimentală sau patologi a centrilor sau a ganglionilor spinali (cu excepţia poliomielitei inf ţioase acute, boală care se apropie din diferite puncte de vedere turbare), pot prea bine fi proprii turbării ; ele corespund ca mărime, distribuţie şi colorabilitate ideii pe care noi sîntem în drept să n facem despre microbul turbării.

Cercetările noastre asupra acestor corpusculi au fost confirmate J. Koch[1]) la Institutul maladiilor infecţioase din Berlin. Acest au constată că granulaţiunile mici se colorează bine prin metoda lui H denhain cu hematoxilină fericǎ şi că prin acest procedeu, se găs alături de corpusculi izolaţi alţii mai mari, formînd mici grămezi protoplasma celulară. El găseşte aceşti corpusculi în celulele coarne

[1]) **J. Koch,** ***Zur Aetiologie der Tollwut,*** **Zeitschr. f. Hygiene u. Inf., 1910, p. 6 66 (N. A.).**

lui Ammon, ale substanţei corticale a creierului, în substanţa cenuşie a măduvei şi în vasele acestor regiuni. In ultimul timp, el găseşte aceleaşi granulaţiuni, colorîndu-le printr-o metodă specială (piesele sînt fixate în alcool sublimat, cupele colorate cu albastrul policrom a lui Unna, tratate cu acid cromic 2% şi apoi cu tanin 5%). Prin această metodă, granulaţiunile se prezintă metacromatic, ele sînt mai numeroase şi se găsesc de asemenea în afara celulelor nervoase. Czaplewski[1]) confirmă de asemenea cercetările mele şi interpretarea mea.

2. CORPUSCULII LUI NEGRI

In luna martie 1903, Negri comunică la Societatea medico-chirurgicală din Paris că a găsit în celulele nervoase — mai ales în coarnele lui Ammon — ale animalelor sucombate de turbare, formaţiuni particulare ce nu se găsesc în alte maladii. El consideră aceste formaţiuni nişte protozoare. Aceste constatări au fost făcute mai întîi la cîinii turbaţi ; mai tîrziu, el a găsit aceşti corpusculi în celulele lui Purkinje ale unei femei moarte de turbare. Aceste date au fost confirmate de Daddi[2]), Volpino[3]), Bertarelli[4]), Cerii[5]), Martinetti[6]), d'Amato[7]), Pace[8]), Luzzani[9]) etc.

Mai mulţi autori au examinat aceşti corpusculi cu diferite metode şi au descris structura lor fină ca *şi* pretinsul lor ciclu de dezvoltare (Volpino[10]), Schiider[11]), Maresch[12]) etc). Alţii au examinat sistemul nervos normal şi patologic al diferitelor animale şi al omului fără a găsi aceşti corpusculi.

*) Czaplewski, Societe des bacteriologistes allemands, 1910 (N.A.).

[2]) Daddi, *Richerchi sulla rabbia,* Rev, critic, di clin. med., 1903, nr. 21—27 (N.A.).

[3]) Volpino, *Sulla diagnosi istologica della rabbia,* Rivista d'Igien, e di san. publ., 1903, nr. 15 (N.A.).

[4]) Bertarelli e Volpino, *Corpi de Negri,* Giorn. della Acad. di med. di Torino, Giugno, 1903 (N.A.).

[5]) Celli e Blasi, *II virus rabbico e îiltrabile,* Revista critica di clin. med. 1903, nr. 42 .(N.A.).

[6]) Martinetti, *Cervelli gangli spinali di conigli, rabbice,* Giorn. della Ac. di med., Torino, 1903, nr. 6 (N.A.).

[7]) D'Amato, / *corpi di Negri,* Reforma medica, ann. XX, 1904, nr. 25 (N. A.).

[8]) Pace, / *corpi di Negri,* Atti di congr. de med. intern., Padova, 1903 (N. A.).

[9]) Luzzani, *Zur Diagnose der Tollwut,* Zeitschr. f. Hygiene und Infect., 1905, voi. 49 (N.A.).

[10]) Volpino, *Sulla strutura dei corpuscoli contenuti neU'interne dei corpi di Negri,* Rev. d'Igien. e San. publ. 1905, t. XVI (N. A.).

[11]) Schiider, Die *Negrischen Erreger der Tollwut,* Deutsche med. Woch., 1903, nr. 39 (N.A.).

[12]) Maresch, *Ueber die feinere Struktur der Negrischen Korperchen,* Wien. Klin. Woch., 1905, 25 (N.A.).

Tehnica. Negri afirmă că poate pune diagnosticul de turbare printr-u simpilu examen al creierului proaspăt, fără nici o preparare. Bl însuşi admite totus că acest examen este dificil şi că trebuie un ochi foarte exercitat pentru a pute distinge 'corpusculii de unele' elemente ale sistemului nervos şi de unele celule al nevrogliei sau pe picăturile de mielină. Ei se' pot de asemenea confunda cu diferitel formaţiuni hialine ca şi cu globulele roşii. Puţini autori au reuşit, într-adevă să constate fără să coloreze, prezenţa acestor corpusculi. Este sigur că orice observato se poate înşela întrebuinţînd această metodă.

Negri şi alţi autori afirmă că este foarte uşor de a pune în evidenţă aceş corpusculi prin piesele colorate. După Negri, corpuscuilii se colorează uşor cîn stau mai mult timp în hematoxilină sau cînd apoi sînt trataţi cu eozină sau c safraniină. Fuxina le colorează de asemenea cu uşurinţă. Alţi autori recomand şi examenul rapid al frotiurilor coloirate. Van Gieson propune să se fixe frotiuil şi să se coloreze deasupra unei flăcări pînă la emiterea de vapori, cu soluţie *alcoolică saturată* de rosanilină violetă şi cu albastru de metilen. O al metodă pentru punerea în evidenţă a acestor corpusculii în frotiuri, a fost descris de Frottingham[1]) : se face pe o lamă un frotiu dintr-un corn al lui Ammor se fixează în aer şi se tratează en un amestec de eozină şi albastrul lui Unn apoii cu o soluţie din albastrul lui Unna.

A. Williams[2]), Wililiams şi Lowden[3]) traitează mai întîi firotiurile alcool metilic sau timp de o jumătate de oră cu lichidul lui Zenker. Ei colorează amestecul lud Mallory (eozină-albastru de metilen) sa,u cu soluţia Giemsa. Dup aceşti autori, metoda frotiurilor ar fi preferabilă metodei cupelor, nu numai din cau rapidităţii ei, dar şi pentru că ea permite să se vadă mai uşor structura fină corpusculiior. Babeş-Ştefanescu[4]), dimpotrivă, făcînd preparate paralele, găsit că metoda frotiurilor este inferioară celei a cupelor.

Deseori nici nu se pot recunoaşte cu certitudine corpusculii lui Negri frotiuri, în timp ce aceste formaţiunii sînt adesea foarte numeroase şi foa vizibile în cupele prelevate din aceeaşi parte a piesei. Noi am pus în e denţă corpusculii în piesele fixate în alcool 10% timp de cîteva ore la temperatu corpului. Se taie la microtom cu gheaţă, se colorează prin metoda lui Mann ti de 30—40 de minute, întrebuinţînd formula următoare : 35 cc dintr-o soluţie apo 1% de eozină, amestecată cu 35 cc dintr-o soluţie 1°/o de albastru de metilen, adă gate la 100 cc apă distilată ; după colorare se spală timp de *cîteva minute* cu a distilată, se trece prin alcool absolut pentru deshidratare, şi, în sfîrşit, se clarif cu xilol şi se pune în balsam. Prin acest procedeu simplu se obţin în aceeaşi preparate demonstrative, îri care protoplasma celulară este colorată în albas palid, nucleul în albastru închis, globulele roşii în roşu palid, corpusculii lui Ne în roşu-violet mad închis, în timp ce corpusculii interiori se colorează în albast

De obicei se întrebuinţează metoda Mann, metodă destul de complicată, care dă rezultate bune. Noi am simplificat puţin această metodă pentru ca să nu deterioreze piesele atît de fragile.

[1]) Frottingham, *The rapid diagnosis oî Rabies,* The Journal of med. search, 14 nov., nr. 3, p. 471 (N.A.).

[2]) Williams, *Negribodies,* Proc. of the New York pathol. Soc, 1905 (N.

[3]) Williams a. Lowden, *The etiology and diagnosis of hydrophobia,* Journal of infect, diseases, 1906, nr. 3 (N. A.).

[4]) Babeş, *Atlas des path. Hist. d. Nerwensyst.,* Berlin • (N.A.).

Cităm încă metoda lui Bohne, cu care se obţin de asemenea preparate în mod rapid. Se fixează piesele mici în acetonă, apoi se includ în parafină la 60° timp de 60—70 de minute. Procedeul nu durează decît 2 ore şi jumătate. După ce s-a scos parafina, se colorează după metoda Mann timp de cîteva minute. Se tratează apoi cu alcool, apoi timp de 15—20 de secunde cu alcool absolut 30 cc cu 5 picături dintr-o soluţie l°/o de sodă. Se spală apoi in alcool absolut şi în apă timp de 1 minut ; apă acidulată 2 minute ; deshidratare ; xilol, balsam. Procedeul nostru ca şi cel al lui Bohne, care este mai complicat, poate fi aplicat la un material putrefiiat sau conservat mult timp în glicerina.

Noi putem încă recomanda pentru examenul axului nervos procedeul iui Lentz care este o modificare a metodei lui Bohne.

Se prelevează pe o lamă un fragment din partea posterioară a cornului lui Ammon, aproiape de mărimea unui bob de linte; se întinde în strat subţire după o prealabilă compresiune uşoară cu ajutorul unei alte lame, avînd grijă să nu se distrugă celulele printr-o presiune prea puternică.

Frotiurile proaspete sînt muiate timp de 1 minut într-un pahar mic ce conţine alcool metilic şi apoi spălate în alcool absolut. Apoi se pun pentru 1 minut într-o soluţie de eozină 0,5, alcool 69°/o, apoi se spală în apă, se moaie 1 minut în albastru Loffler (soluţie alcoolică de albastru de metilen 30% dintr-o soluţie de potasă 0,01%), se spală în apă, se usucă şi se pun în 30 cc de alcool absolut, în care s-au pus 5 picături dintr-o soluţie 1% de sodă caustică. Preparatul devine roz palid. Lama este muiată în alcool absolut acidulat (cu 1 picătură acid acetic 50°/o), Se spală în alcool absolut şi se examinează direct. Toate aceste metode dau rezultate bune în mîini experimentate, ele putînd eşua în urma celei mai mici greşeli.

Alţi autori recomandă diferite procedee mai puţin rapide. Astfel, eu însumi am inclus adesea micile bucăţi de creier în parafină şi le-am colorat după metoda Romanowski cu tamin-portocaliu. Altă dată am utilizat nitratul de argint (procedeul lui Ramon y Cajal), urmat de o coloraţie cu Giemsa.

Se poate spune în general că toate procedeele de fixare, ca : alcoolul, sublimatul acetic (Negri-Volpino), sublimatul, lichidul lui Zenker, acidul osmiic, alcoolul, formolul, dau rezultate bune. Singure, sărurile de crom nu trebuie să fie întrebuinţate.

Pentru colorare, autorii utilizează metodele lui Mallo.ry (eozină-albastru de metilen), a lui Heidenhain (cu hematoxilină), a lui Fosoli, a lui Apathy-Ehrlieh, a lui Giemsa, a lui Volpino (carmin şi albastru de metilen), a lui Bielschofski, a lui Unna (albastru-eozină), metoda modificată a lui Nissl cu eritrozină, albastru de metilen (Held), aceea a lui Gram modificată, corpusculii fiind iodo-rezistenţi (Neri). Metoda lui Stutzer (albastrul lui Loffler, tanin l°/o) nu este decît o modificare a metodei mele etc. Cu toate aceste metode se reuşeşte de obicei să se pună în evidenţă corpuscfuiliii. Totuşi este uşor de văzut că nici una din aceste metode nu este absolut sigură. Rezultatele cele mai bune şi cele mai sigure au fost obţinute în mîinile noastre cu metoda Babeş-Ştefănescu şi aceea a lui Bohne. Trebuie în special să se dispună de cupe foarte subţiri şi să se evite utilizarea acizilor în tratarea acestor cupe. Adesea colorarea dă o tentă destul de precisă fără a da o coloraţie bine distinctă a corpusculilor. Cu aceeaşi tehnică se colorează corpii lui Negrii într-un mod mai mult sau mai puţin intens şi cu nuanţe foarte diferite ; acelaşi lucru se petrece şi cu corpusculii interiori. Aceeaşi coloraţie arată o dată foarte numeroşi, altă dată foarte rari corpusculi.

Unii autori găsesc corpusculi aproape în toate cazurile de tu bare, atît în turbarea de stradă, cît şi în turbarea de trecere. Unii găsesc în toate părţile centrilor nervoşi şi în *ganglioni,* în timp ce al nu-i găsesc totdeauna şi îi caută zadarnic în turbarea de trecere. S pare că această diversitate de rezultate este datorită, în parte, impe fecţiunii metodei.

3. MORFOLOGIA, APARIŢIA ŞI DISTRIBUŢIA CORPUSCULILOR LUI NEGRI

Corpusculii lui Negri corespund de obicei exact descrierii şi des nelor acestor corpusculi hialini pe care eu le-am făcut în 1898. Ei prezintă în protoplasma marilor celule nervoase ale măduvei sau a creierului, ca nişte incluziuni rotunde sau ovalare înconjurate de o zo clară şi conţinînd unul sau mai mulţi corpusculi. Volumul lor es foarte variabil şi oscilează între cîţiva microni şi diametrul unei celu mici; Negri descrie de asemenea forme triunghiulare sau pirifor de un volum de 1—27 jx şi la cîine de 4—10 \i. Micile forme ale l Negri au 1—5 \i diametru longitudinal, cele mijlocii 10—15 JI, ce mari 22—23 fx şi cele mai mari 27 \i.

După Lentz[1]) numărul corpusculilor Negri depinde în parte numărul de corpusculi conţinuţi în materialul de inoculare şi parte de individualitatea animalului inoculat. Volumul lor depin în parte de volumul corpusculilor conţinuţi în materialul inocul •şi în parte de durata maladiei. Cazurile prelungite prezintă de obic corpusculi mai voluminoşi. Trebuie adăugat că la animalele ma se găsesc mai curînd formele mari, la animalele mici, iepuri, exemplu, micile forme. Formele mari se găsesc mai ales în coarne lui Ammon. Infecţia artificială cu turbarea de stradă produce f mele mari, în timp ce infecţia naturală şi virusul fix dau for mijlocii şi mici. La om, ca şi la cîine, corpusculii au un diamet de 2—8 \x.

După Negri, aceşti corpusculi conţin totdeauna formaţiuni par culare : unele mici, rotunde, refringente, altele mai mari, ovale sau alu gite ,avînd o structură fină, granuloasă. De obicei, într-un corp Ne există o singură formaţiune mai mare la centru, înconjurată la perife de un anumit număr (20—30) de corpusculi mici. Negri a pus în e denţă aceste formaţiuni după fixarea piesei într-o soluţie alcoolică

[1]) Lentz, *Ganglienzellen Wut-und Stanpekranker Tieie,* Zeitschr. fur Hygie 1907, t. LXII, p. 64 (N.A.).

sublimat şi cu colorarea cu hematoxilina lui Ehrlich, la temperatura de 35—'45°. Cu ajutorul acestui procedeu, N e g r i constată că unele din aceste formaţiuni se colorează în mod uniform şi intens, în timp ce altele rămîn incolore ; în interiorul lor apar granulaţiuni fine de substanţă cromatică, cîteodată sub forma unor filamente mici. Bazîndu-se pe această afinitate pentru culorile nucleare, N e g r i consideră aceşti corpusculi nişte nuclei şi formaţiunea întreagă un protozoar.

Eu pot recomanda pentru punerea în evidenţă a acestei structuri, întrebuinţarea taninului (metoda mea sau cea a lui Stutzer). La bou, N e g r i a găsit corpusculi mai mari, de o structură particulară, adică umpluţi cu o cantitate de filamente foarte fine şi puţin curbate, bine colorate cu hematoxilina ferică a lui Heidenhain ; el le consideră ca un fel de spor.

Examinînd frotiuri prin metoda lui Romanowski, masa fundamentală a corpilor se prezintă cu o culoare albastră sau violet intensă ; se văd, în interior, apărînd masele nucleare puternic colorate în albastru sau violet. Cu acest procedeu, N e g r i constată la vacă o stare mai avansată a paraziţilor ; granulaţiuni mai fine, ovale sau rotunde, înconjurate fiecare de o zonă incoloră, ce umplu complet corpii lui Negri.

V o l p i n o, colorînd prin metodele lui Laveran sau Ehrlich, constată că aceşti corpusculi sînt formaţi dintr-o substanţă omogenă şi sînt înconjuraţi de o membrană fină şi hialină. In interiorul acestei substanţe incolore există corpusculi foarte fini bazofili de forme diferite :

1. Corpusculi centrali de 3—5 [x.

2. Corpusculi periferici punctiformi. Formaţiunile interne sînt considerate de V o l p i n o ca nişte vacuole.

Corpusculii centrali, după colorarea cu picrocarmin şi albastru de metilen bazic şi diferenţierea cu alcool picric, lasă să se vadă o substanţă gălbuie, omogenă, ce conţine elemente bazofile puternic colorate, aproape negre. Aceeaşi structură a corpusculilor a fost constatată de : A m a t o, M ă r e s c h, B o h n e, S c h i f f m a n, L o w d e n, W i l l i a m s etc. Aceşti din urmă autori descriu şi un corp central cromatic pe care îl interpretează ca fiind o formă de diviziune sau de înmugurire.

După cercetările mele, corpusculii lui Negri sînt în general, la cîine şi la om, de mărimea unui globul roşu sau a unui nucleu de leucocit, uneori mult mai mici, de formă ovoidă, metacromatici, eozinofili, hialini, înconjuraţi de o zonă clară produsă prin refracţia protoplasmei învecinate, conţinînd în interiorul lor un fel de vacuolă şi una sau mai multe granulaţiuni foarte fine.

Studiile noastre, făcute în parte în colaborare cu M a r i n e s c u m-au condus la următoarele rezultate :

Aceşti corpusculi se găsesc mai ales în celulele mari ale coarnel lui Ammon şi ale creieruşului. Noi le-am găsit totuşi în ganglionii ne voşi şi rar în măduvă şi bulb.

Intr-o serie mare de piese provenite din leziunile experimenta şi patologice nerabice foarte diferite, noi nu am regăsit niciodată aceş corpusculi. Numai într-un caz de intoxicaţie cu arsenic la cîine, eu a putut constata că unele celule ale ganglionilor spinali conţineau co pusculi analogi. Se puteau vedea de asemenea şi corpusculi rotun mult mai mari, ce conţineau alţi corpusculi pigmentaţi.

în turbare se găsesc rar în celulele mari ale coarnelor anterioa ale măduvei aceşti corpusculi hialini sau mase rotunde mai ma decît corpusculii Negri, rău limitate, puţin metacromatlce şi care rep zintă o degenerescentă limitată a citoplasmei.

S-au descris corpusculi analogi, dar mai mici, in cornul lui Amm al pisicii neturbate. In turbarea ciineiui, corpusculii lui Negri lipse cîteodată. Ei lipsesc de asemenea sau sînt greu de pus în evidenţă cazurile de turbare de trecere.

Eu voi insista în special asupra următoarelor fapte :

1. Prezenţa aproape exclusivă şi aproape constantă a corpusculi lui Negri în turbarea de stradă la cîine.

2. Corpusculii mari sînt situaţi de obicei în anumite părţi de elec ale celulei şi în special la periferie, imediat sub nucleu şi de-a lun prelungirii celulare inferioare.

3. De obicei celula şi mai ales nucleul celulei ce conţine corp culii mari este aproape intactă, pe cînd celulele ce conţin un nu mare de corpusculi mici prezintă adesea leziuni.

Corpusculii mici se găsesc mai curînd într-o pătură inferioar celulelor mai puţin mari, mai mult piriforme decît triunghiulare, prelungiri mai puţin lungi şi cu neurofibrile mai subţiri.

4. Corpusculii mari au o structură destul de complicată. Forma este de obicei eliptică, ei sînt bine limitaţi ; citoplasmă retractată jurul corpusculilor formează o vacuolă mică ale cărei limite sînt mate din citoplasmă condensată. Ei posedă două capsule : o caps exterioară formînd cea mai mare parte din corpuscul. Această caps este omogenă, metacromatică (cromatică) ; ea se colorează în ga sau roz cu metoda Cajal-Giemsa; ea se pierde într-o altă caps mai închisă, puţin granuloasă, ce delimitează o porţiune clară, rotu sau ovoidă, de un diametru variabil. Această porţiune clară conţin

conţinînd un corp mic clar, dar neprezentînd totdeauna în interiorul lor granulaţiuni bazofile.

Citoplasmă celulei, cu toate că formează o zonă mică, clară, în jurul corpusculului, nu produce o sechestraţie manifestă a acestor corpusculi. Nucleul celulei însuşi prezintă unele semne de degenerescentă. Totuşi, de obicei, nu se poate vorbi de o adevărată degenerescentă a acestor celule. Nici vasele şi nici ţesutul înconjurător nu prezintă leziuni inflamatorii caracteristice turbării.

Este deci probabil că anumite celule ale acestei regiuni sînt invadate în mod mai eficace de către parazitul turbării ; totuşi, parazitul sau toxina lui nu pot produce, în afară de o acţiune locală, această degenerescentă a celulei nervoase ce se întîlneşte în măduvă şi care începe chiar înainte de apariţia simptomelor rabice (Academie des Sciences, 1892, *Lesions precoces de la rage).* Este neîndoielnic că acţiunea microbului asupra celulei nervoase este aceea care, producînd degenerescenta ei, provoacă şi acumularea caracteristică a celulelor embrionare.

Toxina rabică se dezvoltă fără îndoială după invadarea celulei nervoase de către microb. Acesta invadează un număr mare de celule nervoase ce-i opun o rezistenţă variabilă. Celulele cele mai sensibile sînt fără îndoială celulele radiculare ale măduvei şi ale bulbului; rezistenţa **IOT** este aproape nulă şi trebuie să ne aşteptăm la o multiplicare remarcabilă a microbului cu o secreţiune intensă a toxinei sale, mai ales în aceste regiuni şi în jurul acestor celule.

Faptul că virusul fix nu produce nici corpusculi Negri mari, nici noduli rabici, se explică uşor prin caracterul toxinei modificate, care probabil nu mai conţine substanţe chimiotactice pozitive ; ea de-abia produce această iritare particulară a celulelor cornului lui Ammon, iritaţie care determină degenerescenta hialină şi încapsularea parazitului.

6. Diferiţi autori nu sînt de acord asupra momentului apariţiei corpusculilor lui Negri.

Negri, inoculînd iepuri în globul ocular cu virusul de stradă ce producea moartea în 18—19 zile, a constatat corpusculii spre a 15-a zi în acelaşi timp cu primele simptome ale turbării. In această fază, corpusculii sînt rari şi mici. Acelaşi fapt a fost constatat şi la cîine, la care primii corpusculi mici apăreau în coarnele lui Ammon, o dată cu primele simptome ale maladiei.

Bertarelli stabileşte aceeaşi regulă constatînd în plus că, cornul lui Ammon este deja virulent 4 zile înaintea primelor mani-

festări ale boalei, atunci cînd creierul nu conţine încă corpusc

Iui Negri.

Williams şi Lowden, pretinzînd că au găsit corpus

deja în a 7-a zi după inocularea virusului de stradă şi în a 4-

după inocularea virusului fix, probabil că s-au înşelat; într-ade

cercetările mele în colaborare cu Ştefănescu asupra unui m

rial abundent, arată că apariţia corpusculilor precede puţin s

tomele, sau coincide cu primele simptome rabice. Aceste cerc

:sînt importante din punct de vedere comparativ.

Cu Ştefănescu împreună, am inoculat prin trepanaţie vi

de stradă la 6 cîini ; unul din cîini servind ca martor a fost ino

două zile înainte de ceilalţi. Din ziua a 7-a după inoculare

sacrifica în fiecare zi un cîine ; dinele martor a prezentat pri

;simptome de turbare, 11 zile după trepanaţie; totuşi, cîinii om

în a 11-a zi nu au manifestat încă nici un simptom de turbare.

Cîinii sacrificaţi în a 7-a zi aveau leziuni destul de mari

le-am descris ca modificări precoce ale turbării. Planşeul celui

4-lea ventricul, nucleii cenuşii, prezentau o cantitate mare de

mente embrionare de două forme diferite: celule mari cu n

veziculos, cu protoplasma stelată şi celelalte, celule mici, a

Jimfocitelor. Primele dintre aceste celule sînt numeroase mai

în jurul anumitor celule nervoase. Structura cornului lui A

este absolut normală, ea nu conţine corpusculi Negri. Bulb

cornul lui Ammon sînt infecţioşi şi dau turbarea în 11 şi 14 zi

doilea cîine sacrificat în ziua a 8-a prezenta alături de această

traţie embrionară şi o hiperemie a bulbului. Nu exista ni

corpuscul Negri în cornul lui Ammon. Virulenţă a bulbului

cornului lui Ammon. Cel de-al 3-lea cîine a fost găsit mort a

fără simptome rabice. Totuşi bulbul conţinea o mare cantit

elemente embrionare în jurul vaselor şi a celulelor nervoa

'văd degenerescente (cromatoliza), foarte puţini corpusculi Ne

coarnele lui Ammon ; absenţa corpusculilor în creieruş şi î

părţi ale creierului. Cîinii sacrificaţi în ziua a 10-a (cu clor

nu prezentau nici un simptom rabic. Infiltraţie embrionară di

substanţei cenuşii a bulbului, noduli rabici, hiperemie, hem

inică ; în cornul lui Ammon, aproape de fimbrie, o oarecare c

de corpusculi Negri mici. Absenţa corpusculilor în restul c

în creieruş şi în scoarţa creierului.

Cîinii sacrificaţi în ziua a 11-a: leziuni pronunţate, noduli

degenerescentă celulară în bulb, cîţiva corpusculi Negri în

lui Ammon; cîţiva corpusculi foarte mici în celulele lui Purkinje. Aceeaşi experienţă, repetată, a dat aceleaşi rezultate : leziunile bulbului şi nodulii rabici apar totdeauna 2—3 zile înaintea corpusculilor Negri, aceştia făeîndu-şi apariţia mai întîi în cornul lui Ammon..

In această din urmă experienţă, s-au examinat şi ganglionii spinali • şi pneumogastrici, ai căror leziuni sînt ulterioare celor din bulb şi din partea superioară a măduvei şi care coincid aproape cu apariţia corpusculilor lui Negri.

Rezultă din experienţele mele că prima leziune rabică este aceea pe care am descris-o în bulb şi în măduvă ; ea coincide cu începutul virulenţei sistemului nervos. Două pînă la trei zile mai tîrziu apar corpusculii lui Negri, ca şi leziunile pronunţate în ganglionii spinali. Noi vom vedea că virusul rabic se propagă mai ales în centrul nervos, mergînd de-a lungul limfaticelor nervilor. El este probabil conţinut în elementele endoteliale, irită mai întîi peretele vascular şi se îndreaptă apoi spre celulele nervoase.

O degenerescentă şi o inflamaţie (noduli perivasculari şi pericelulari) se produc în anumite regiuni ale creierului şi ale măduvei, mai întîi în celulele cele mai sensibile faţă de virus ; acest ţesut degenerat serveşte ca mediu de cultură, virusului. Mai tîrziu, în celulele nervoase mai rezistente, apar corpusculii lui Negri.

4. DISTRIBUŢIA CORPUSCULILOR LUI NEGRI

înainte de a aborda această chestiune, trebuie să insistăm asupra. faptului că nu este totdeauna uşor să recunoşti corpusculii lui Negri. Noi am văzut, într-adevăr, că în turbare, ca şi în diferite maladii nervoase, celulele nervoase conţin corpusculi foarte diferiţi, proveniţi din nucleu, din nucleoli, din citoplasmă, centrozomi, sau chiar veniţi din afară. In timp ce corpii lui Negri mari sînt uşor de recunoscut, nu este tot aşa pentru formele mai mici sau pentru formele atipice. Astfel, eu am descris şi am desenat o serie întreagă de granulaţiuni hialine, de volum foarte diferit, ce se găsesc în unele celule nervoase. Ar fi uşor de a face o serie care să ducă de la aceste mici granulaţiuni la mici corpusculi ai lui Negri. Mai mult, eu am găsit cu Marinescu, în turbare, în unele intoxicaţiuni, corpusculi simpli sau complicaţi, hialini, metacromatici, conţinînd cîteodată mici corpusculi pigmentaţi sau bazofili, reprezentînd în parte o degenerescentă limitată a protoplasmei celulare. Trebuie să desconsiderăm toate aceste formaţiuni şi mai ales să nu confundăm granu-

laţiunile metacromatice ale centrozomilor sau ale citoplasmei corpusculii lui Negri. Noi ne vom pronunţa deci cu o oare rezervă asupra prezenţei corpusculilor lui Negri în turbarea trecere. Noi înşine am găsit, în cazurile de turbare, în majorita celulelor nervoase degenerate, granulaţiuni particulare ; numai aceste granulaţiuni, descrise mult înaintea comunicării lui Neg nu au nimic comun cu aceşti corpusculi. Noi am văzut că ele extrem de mici ; distribuţia lor, structura, reacţia lor, sînt com diferite şi am văzut mai sus care sînt, după lucrările mele, ra turile lor cu corpusculii lui Negri. Credem deci că autorii care au găsit corpusculii Negri în majoritatea cazurilor de turbare avut dreptate. Micile granulaţiuni ce se găsesc nu sînt co lui Negri.

Corpii lui Negri propriu-zişi apar la început în celulele p midale ale cornului lui Ammon, la punctul lor de confluenţă fimbria (Bohne). Acolo se găsesc corpusculi în aproape t cazurile de turbare de stradă;, la toate animalele. Au fost găsite cîine, pisică, animale cu coarne, iepure, cobai, şobolani, şoareci, g etc. Trebuie totuşi insistat asupra faptului că în unele cazuri turbare, mai ales la om, corpusculii lui Negri lipsesc. Se p afirma că exceptînd cornul lui Ammon, celelalte părţi ale sisten nervos conţin rareori corpusculi Negri.

Există cazuri, destul de rare de altfel, în care sistemul ne este invadat cu aceşti corpusculi fără a se putea explica acest nu mare. Ei se găsesc destul de des în celulele lui Purkinje şi în din scoarţa cerebrală, mult mai rar în nucleii protuberantei, bulb mai des în ganglionii spinali şl în ganglionii lui Gasser. Ei sînt şi mai rari în substanţa cenuşie a măduvei. Această distribuţ corpusculilor se găseşte mai ales după inocularea intracranian virusului de stradă. Negri l-a găsit în ganglionii lombari şi în mă după inocularea virusului de stradă în sciatic. Experienţele nu au putut confirma această regulă ; eu am găsit, ca şi Bertar şl alţi autori (în turbarea naturală după muşcătură, ca şi după culareа în sciatic), corpusculii lui Negri aproape exclusiv în c lui Ammon.

Noi am văzut că este greu să se precizeze momentul apa corpusculilor lui Negri în turbarea de trecere.

S-a reuşit să se găsească granulaţiuni extrem de mici în ce degenerate. Se poate adăuga că aceste granulaţiuni nu au de o tendinţa să devină corpusculi Negri. BongLovanni, ater

virusul fix prin acțiunea radiumului, nu a putut observa corpusculii lui Negri în turbarea prelungită prin acest procedeu. Schiffman, tratînd prin treceri virusul de stradă, a putut observa corpusculii lui Negri dispărînd puțin cîte puțin din cornul lui Ammon, fiind înlocuiți treptat cu corpusculi simpli și, în sfîrșit, cu granulațiuni punctiforme. Această experiență confirmă mai curînd ipoteza mea.

E. Ștefănescu, din institutul de la București, a reușit să găsească într-un caz corpusculi analogi celor ai lui Negri, în celulele glandulare ale parotidei ; eu am găsit corpi analogi, cu toate că mai puțin caracteristici, în lumenul anumitor glande salivare rabice.

Daddi, Bertarelli, Volpino și Luzzoni au căutat corpusculii în glandele salivare, dar fără să poată pînă acum să-i pună în evidență; este adevărat că aceste cercetări sînt încă puțin numeroase.

Absența corpusculilor lui Negri în glandele salivare (organe recunoscute virulente în majoritatea cazurilor) pune la îndoială rolul patogenic al acestor corpusculi.

Tehnica utilizată a fost următoarea : piesele destinate examenului microscopic au fost fixate in formol și tăiate la mierotoimul cu congelare ; se ***pot face astfel Joarte rapid cupe destul de fine, chiar în sistemul nervos.*** **Se colorează preparatele cu soluția Mann (35 ce de soluție centezimală de eozină și de albastru de metilen în apă, în așa fel, ca amestecul să ajungă la 100 ce). Noi am modificat procedura autorului, puțin prea complicată pentru piese, care nefiind fixate pe lame, nu pot rezista diferitelor manipulațiuni. După o colorare de 20 pînă la 30 de minute, se .spală cu apă, se deshidratează cu alcool absolut, se clarifică cu xilol și se pune balsam de Canada. Corpusculii se colorează în roșu-violet, ceea ce permite să se deosebească ușor de protoplasma celulară ce se colorează în albastru.**

Cazul observat se referă la un cîine pus sub observație la institut și care a murit după puține zile, cu simptome clasice de turbare furioasă. D-șoara Ștefănescu, examinînd porțiuni ale cornului lui Ammon, ale scoarței cerebrale, ale creierușului, bulbului, măduvei spinării și glandei parotide, a obținut rezultatele următoare :

în cornul lui Ammon, corpusculii lui Negri erau destul de numeroși, izolați sau grupați în corpul și în prelungirile celulelor piramidale, în celulele lui Purkinje și celulele scoarței cerebrale, nu se găseau decît foarte rari corpusculi ; în bulb și măduvă examenul era negativ.

Glanda parotidă puțin hiperemiată prezenta în jurul canalelor secretorii ușoare infiltrațiuni embrionare ; celulele glandulare, de aparență normală, conțineau pe alocuri corpusculi complet analogi ; volumul lor era acela al corpusculilor mijlocii de 4—6 p, diametru?

partea periferică puțin granulată era metacromatică ; în centrul lo se găsea o vacuolă mică ce conținea grăunțe bazofile, palide. Aceșt corpusculi erau înconjurați de o zonă mică, clară ; ei conțineau u corpuscul central și 2 sau 3 corpusculi situați în protoplasma lo granuloasă.

Eu însumi, verificînd prezența acestor corpusculi, am găsit d asemenea, pe alocuri în lumenul glandei, corpi asemănători, meta cromatici, mai curînd omogeni, alungiți sau rotunzi, de 1—25 diametru, conținînd pe alocuri mici vacuole, dar mai palide și d un volum variabil ; era vorba poate de eliminarea corpusculilo prin glanda salivară. în alte cazuri, provenite de la cîine și lu turbați, eu am găsit corpusculi Negri în sistemul nervos, dar nu a putut să-i descopăr în glanda parotidă.

Rezultă deci din cercetările noastre că se pot găsi corpuscu analogi celor lui Negri excepțional în glanda parotidă a animalel turbate. Noi am găsit acești corpusculi în afara centrilor, în celule ganglionilor spinali simpatici și ai lui Gasser, în ganglionul nerv aflat în parotidă. Marinescu și eu însumi i-am găsit în ganglio nervoși ai substanței medulare a capsulelor suprarenale.

5. NATURA CORPUSCULILOR LUI NEGRI

Negri a considerat de la început acești corpusculi [dre niște protozoare. Eu însumi, care am văzut acești corpusculi înaint iui Negri în regiuni în care acești corpusculi sînt mai rari, m-am pronunțat asupra semnificației lor. Volpino presupune numai corpul central reprezintă parazitul, pe cînd partea perifer reprezintă un produs de reacțiune a celulei. Eu am demonstrat acești corpusculi se dezvoltă pe socoteala micilor granulațiuni c se înconjoară de protoplasma degenerată a celulei.

Frosch[1]) rezumă faptele care pledează pentru rolul parazi al corpilor lui Negri : a) prezența lor exclusiv în turbare ; b) apari lor constantă (în 98—99% din cazuri) în infecția naturală sau a ficială ; c) localizarea în sistemul nervos central ; d) structura particulară •, e) celulele ce-1 conțin sînt în stare bună ; aceste for țiuni nu pot fi deci un rezultat al degenerescentei; ei sînt abse în. celulele degenerate ; f) forma lor care s-a adaptat la ambianță, c

[1]) **Frosch, în Kolle și Wassermann,** ***Microorganismen,*** **1907 (N.A.).**

ce pledează în favoarea creşterii lor în celulă; g) unele cercetări experimentale ce privesc raportul lor cu virusul rabic.

împotriva naturii parazitare a corpusculilor lui Negri, Frosch invocă faptele următoare :

a) absenţa corpusculilor în substanţa virulentă a glandelor salivare, în salivă, nervi, raritatea lor în măduvă • b) chiar în sediul lor principal, ei lipsesc în perioada de incubaţie în momentul în care organul este deja infectat; c) virusul rabic trece prin filtre prin care nu ar putea trece nici cele mai mici forme de corpusculi ; d) transmisibilitatea turbării prin emulsii centrifugate sau foarte diluate.

1) Enumerarea făcută în favoarea rolului parazitar al corpusculilor lui Negri este evident incompletă. Mai întîi nu se poate afirma că aceşti corpusculi există exclusiv în turbare, căci Babeş şi Marinescu au găsit corpusculi mari analogi în unele intoxicaţii cu arsenic. în ceea ce priveşte corpusculii mici, Luzzani[1]) găseşte la pisica rieturbată corpusculi ce nu s-ar putea distinge de corpii lui Negri; eu am arătat în diferite leziuni riervoase corpusculi mici asemănători corpusculilor mici ai lui Negri, în celulele nervoase din diverse regiuni[2]).

2) în experienţele noastre, corpusculii lui Negri nu au fost găsiţi în 98% din cazuri.

Este adevărat că dacă se consideră orice fel de granulaţiuni ale protoplasmei celulare, corpusculi Negri, se ajunge la cifre ridicate. Numai în aceste cazuri se constată prezenţa lor regulată în turbarea de trecere.

Eu cred, înainte de toate, că formaţiunile cele mai mici nu merită numele de corpusculii lui Negri şi că o parte din micile granulaţiuni protoplasmatice nu sînt caracteristice turbării.

3) Localizarea lor în anumite regiuni ale sistemului nervos dovedeşte existenţa în celulele nervoase a unor formaţiuni particulare ; aceste formaţiuni ar putea fi doar rezultatul unei degenerescente limitate, produsă de anumite elemente iritante. Eu am atras atenţia, împreună cu Marinescu, asupra centrozomilor celulelor nervoase descrişi de Nelis, ce prezentau o structură aproape analogă corpusculilor lui Negri. Unele modificări ale acestor formaţiuni poate că puteau da naştere corpusculilor lui Negri.

4) Structura corpusculilor nu este deci propriu-zis tipică. Orice element iritant în protoplasma celulei ar putea determina formarea

[1]) **Luzz.aini,** ***Zur Diagnostik der Tollwut,*** **Zeitschr. f Hyg. u. Inf., 1905, voi. 49 (N.A.).**
[2]) **Babeş,** ***Atlas des path. Hist.*** **d.** ***Nerwensyst.,*** **Berlin (N. A.).**

unui fel de capsule, produsă de plasma învecinată, degenerată. Centrozomii ar putea astfel fi modificaţi. Structura internă a corpusculilor este de altfel atît de variată, că nu li s-ar putea atribui un caracter tipic.

5) Consideraţiunile lui Frosch pledează mai curînd contra naturii lor parazitare, căci ar fi natural ca parazitul turbării să producă degenerescenta celulelor; într-adevăr, celulele în care ar trebui să se localizeze cauzele simptomelor rabice sînt degenerate, fără a conţine corpusculii lui Negri. Ar fi, dimpotrivă, paradoxal de a explica turbarea prin paraziţi care-şi au sediul în celulele în stare bună.

6) Forma de corpusculi nu demonstrează creşterea lor ; ea dovedeşte doar că partea degenerată a celulei care formează periferia corpusculilor, devenind hialină sau hidrofilă, ocupă un volum puţin mai mare decît protoplasma sănătoasă.

7) Experienţele făcute de Daddi[1]), d'Amato[2]), Bertarelli[3]), di Vestea[4]), nu siînt mai convingătoare ; Daddi şi Bertarelli găsesc că corpusculii lui Negri sînt adesea conservaţi în substanţă nervoasă putrefiată şi uscată, care nu mai produce turbare.

Frosch observă, pe bună dreptate, că aceste fapte pledează mai curînd împotriva importanţei acestor corpusculi.

Di Vestea vrea să explice virulenţa slabă a virusului filtrat presuipunînd că el nu conţine decît paraziţi foarte mici şi dec atenuaţi. Acest raţionament este slab, căci tocmai corpusculii foarte fini sînt aceia care produc probabil degenerescenta cea mai pronunţată a celulelor nervoase. Mai mult, trebuie presupus că nu conţinutul celulelor este acela care trece prin filtru în mai mare cantitate lichidul filtrat conţine deci foarte puţini paraziţi şi virulenţa s slabă depinde probabil de acest fapt.

Experienţele lui Amato sînt tot atît de puţin convingătoare. El plasează un fragment din cornul lui Ammon al iepurelu turbat pe substanţa cerebrală a unui alt iepure.

Corpusculii lui Negri dispar puţin cîte puţin şi substanţa cerebrală a celui de-al 2-lea iepure devine virulentă fără a prezent corpusculii lui Negri. Credem că această experienţă arată că n corpusculii lui Negri produc turbarea, ci paraziţii imperceptibili a

*) **Daddi,** ***SulTetiologica deîYidroiobia,*** **Riv. 'orit.di clin. med., 1903, nr. 12 (N.A.**
[2]) **D'Amato,** ***I corpi di Negri,*** **Rif. med., 1904, nr. 23 (N.A.).**
[3]) **Bertarelli,** ***Modificazioni dei corpi di Negri,*** **Riv. d'Igien. e san. publ 1902 (N.A).**
[4]) **Di Vestea,** ***Filtraţi rabici,*** **Ann. d'Ig. esperim., 1905, t. 14, p. 3 (N.A.).**

căror raport cu corpusculii lui Negri nu este dovedit prin această experienţă.

Descoperirea corpusculilor analogi celor lui Negri în glanda salivară şi salivă ar putea fi interpretată în favoarea parazitismului acestor corpusculi, dar, din nenorocire, în glandele salivare corpusculii sînt foarte rari şi nu se prezintă sub un aspect destul de caracteristic pentru a-i putea identifica complet cu cei din creier. Se găsesc de altfel corpusculi hialini şi în glandă şi salivă nerabică. Nu se poate deci, pînă la alte cercetări, să se atribuie o mare importanţă rarelor cazuri în care aceşti corpusculi au fost găsiţi în celulele glandulare şi salivă.

Raportul între corpii lui Negri şi granulaţiile fine intracelulare. Faptul care pledează mai ales împotriva rolului esenţial al corpusculilor este acela că ei nu există sau că sînt foarte rari în părţile cele mai modificate ale centrilor nervoşi.

Regiunile care conţin corpii lui Negri nu corespund, după cercetările lui Nitsch, cu părţile cele mai virulente.

Filtrabilitatea virusului este de asemenea incompatibilă cu ipoteza parazitară a corpusculilor lui Negri. Corpusculii invizibili care trec prin filtre nu sînt cu certitudine corpusculii lui Negri şi nici nu este măcar dovedit că aceşti corpusculi invizibili sînt în raport cu cei ai lui Negri.

Comparând deci granulaţiile pe care le-am descris cu corpusculii lui Negri, se pare că există o mai mare probabilitate ca primele formaţiuni să fie paraziţii turbării.

Granulaţiunile există totdeauna de la începutul virulenţei în porţiunile cele mai bolnave ale sistemului nervos şi în special în bulb, măduvă, ganglioni spinali. Ele se găsesc în cantitate mare în celulele bulbului şi ale măduvei, care sînt modificate în mod caracteristic ; volumul lor este perfect compatibil cu filtrarea. Ele sînt în raport esenţial cu hipertrofia caracteristică a neurofibrilelor. Natura lor parazitară este de altfel încă îndoielnică, ca şi aceea a corpusculilor iul Negri, dar ele se comportă faţă de reactivi ca unele protozoare, colorîndu-se după metoda lui Ramon y Cajal, aceea a lui Giemsa şi cu ajutorul mordanţilor. Eu sînt dispus să admit un oarecare raport între aceşti corpusculi şi cei ai lui Negri. Unele granulaţiuni fine din interiorul corpusculilor lui Negri au într-adevăr aceeaşi reacţie ca şi granulaţiunile pe care le-am descris eu. Se poate rezuma astfel, ceea ce priveşte aceste două feluri de corpusculi :

Este probabil că anumite granulaţiuni foarte mici (0,1—0,2 [
ce se găsesc exclusiv în interiorul citoplasmei celulelor degenera
din turbare, să reprezinte parazitul acestei boale în stare de activita
Dimpotrivă, corpusculii lui Negri nu au caracterul unui agent ac
al turbării.

Granulaţiunile mici, ca şi alţi microbi de volum foarte mic,
colorează în negru sau în albastru cu Cajal-Giemsa. Ele sînt în rap
intim cu degenerescenta fibrilelor nervoase, în părţile cele mai atin
ale sistemului nervos şi în localizările simptomelor turbării. Corpu
culii lui Negri sînt situaţi dimpotrivă în celule foarte puţin mo
ficate, în regiuni care nu sînt în raport intim cu simptomele rabi

Aceşti corpusculi sînt deci probabil forme încapsulate ce con
microbul în stare de involuţie sau de transformare. Se poate c
sidera formarea acestor corpusculi ca rezultatul unei reacţiuni put
nice locale a celulei sub influenţa iritaţiei produse de invazia pa
zitului şi degenerescentei limitate a celulei.

Reacţia celulei se manifestă prin sechestrarea segmentului de
nerat ca şi a micilor granulaţiuni pe care el le conţine. în acest f
partea degenerată formează o capsulă groasă, care înconjură g
nulaţiuni mici. Acestea nu sînt paraziţii izolaţi ai turbării, ci s
probabil părţi ale celulei (substanţe nucleare), care conţin paraz
invizibili. Această reacţiune este deci manifestarea unei mari re
tenţe a celulei împotriva parazitului.

Aceste celule nu sînt distruse de către virus, ci, sînt, dimpotri
elemente refractare capabile să încapsuleze şi să sechestreze pa
zitul. Aceste celule normale şi refractare nu sînt punctul de plec
al leziunilor rabice şi corpusculii lui Negri nu pot fi paraziţii act
ai turbării.

Discuţiuni recente asupra rolului corpusculilor lui Negri
turbare. Trebuie să ne întrebăm dacă granulaţiunile mici sau c
pusculii lui Negri sînt protozoare şi în acest caz cărei specii
aparţin[1]). Negri afirmă într-adevăr, că este vorba de protozo
cărora le dă numele, după Calkins, de *Neuroryctor hydropho*
dar fără a aduce dovezi nici pentru afirmaţia sa, nici pentru realita
ciclului de dezvoltare pe care-l presupune la aceşti corpusculi.
orice caz, nu se poate conchide cu Negri că aceşti corpusc
după anumite tratări sînt compuşi din grăunţe rotunde conţin
pe alocuri corpusculi de cromatină, căci se observă adesea o f

[1]) **Neari,** ***Morphologie in Entwicklungscyclus des Parasiten der Tollwut, Neu*** ***ryctor Hydrophobial Calkins,*** **Zeitschr. f. Hyg., 1909, t. 63, p. 421 (N.A.).**

mentare în grăunțe rotunde a diferitelor substanțe hialine cu reacție diferită. Noi sîntem deci în drept să păstrăm încă o oarecare rezervă chiar în privința ultimelor publicațiuni ale lui Negri.

Williams și Lowden afirmă că ciclul de dezvoltare ar fi analog acelui al Guidosporidiilor. Cea mai mare parte din autori nu se pronunță în această privință. Prowazek, bazîndu-se pe cercetările mele, clasează parazitul turbării printre Clamidozoare. într-adevăr, formațiunile pe care le-am descris în celulele nervoase degenerate au caracterele acestor paraziți. Ele sînt foarte mici, intracelulare se colorează cu Giemsa și după tratarea cu mordanți, în sfîrșit, ele sînt înconjurate de capsule într-o anumită fază a dezvoltării lor.

Autorii care neagă natura parazitară a corpusculilor presupun că este vorba de formațiuni analoge celor care se găsesc în variolă, vaccină, *Moîîuscum contagiosum,* febra aftoasă, careinom etc. S-ar putea, după el, să se explice toate aceste formațiuni printr-o degenerescentă limitată a celulei sau prin modificarea elementelor care au invadat protoplasma celulară. Astfel unele leucocite de exemplu, ar degenera într-un fel cu totul particular în interiorul acestor celule. Nu este imposibil ca corpusculii să fie granulațiuni iritante, totuşi neparazitare, venite din afară, care s-ar înconjura de o zonă hialină metacromatică.

S-ar putea să ne gîndim, astfel cum am făcut-o noi, la o modificare a centrozomilor, care iau aspectul corpusculilor hialini cu granulațiuni centrale. Nu se poate, în sfîrşit, exclude ipoteza formațiunilor nucleare puse în evidență de microb sau de toxinele turbării.

Cercetările mele, cele ale lui Apolant şi Emden, ca și cele ale altor autori, arată că corpusculii vaccinei pot fi priviți ca niște particule nucleolare emigrate în protoplasma sub influența virusului vaccinai și care dau loc la modificări protoplasmatice. Asemenea formațiuni nu sînt rare în celulele vegetale.

In celulele nervoase, am descris împreună cu Marinescu o serie de granulațiuni de origine nucleolară sau protoplasmatică, în parte metacromatice. Toți acești corpusculi nu pot fi totuși identificați cu corpusculii lui Negri.

Granulațiunile de origine nucleară nu intră în protoplasma fără ca nucleul să nu prezinte o leziune pronunțată. Această leziune lipsește de obicei în celula care conține corpusculii lui Negri.

Este mai puțin ușor să se excludă ipoteza formațiunilor pro
plasmatice. Eu am dovedit că o degenerescentă limitată a protoplas
joacă un rol mare în formarea corpilor lui Negri, și se poate ca g
nulațiunile centrale, care determină această degenerescentă, să
conțină parazitul turbării.

Aceasta este cel puțin ipoteza lui Mărie și a lui Lentz. F
a putea să exclud această posibilitate, cred că ar fi în drept să nu
admită părerea acestor autori, că corpusculii lui Negri nu pot cont
parazitul turbării. într-adevăr, acești autori nu aduc nici o dovadă c
să sprijine negația lor. Dimpotrivă, după cum nu este îndoielnic
parazitul există în unele celule nervoase și după cum corpusculii
Negri sînt specifici, este logic să se presupună un raport intim în
virusul turbării și acești corpusculi.

Voi termina cu concluziile pe care le-am formulat în comunica
mea făcută la Academia Romînă in ședința din 30 iunie 1906 :

*Faptele expuse mi se par suficiente pentru a se putea presup
că anumite granulațiuni foarte fine, rotunde, colorate in negru sau
bastru (după colorarea cu Cajal-Giemsa), ce se găsesc în turbare
clusiv în protoplasma celulelor nervoase degenerate a porțiunilor c
mai atinse ale sistemului nervos, reprezintă agenții turbării în p
activitate. Corpusculii lui Negri ce se găsesc în celulele puțin sau
loc modificate, care nu sînt în raport intim cu principalele simpt
rabice, nu sînt paraziți activi ai turbării.* Ei nu sînt probabil d
forme încapsulate care conțin parazitul pe cale de involuție sau
transformare. *Eu sînt deci dispus să interpretez corpii lui Negri ca
zultatul unei reacțiuni puternice locale a celulei, provocată de i
darea parazitului și urmată de încapsularea și sechestrarea parazi
de către celulă.*

*Această reacțiune este probabil rezultatul unei rezistențe
mari a celulelor care conțin corpii lui Negri. Aceste celule sînt
mult sau mai puțin refractare față de virusul rabic și desigur,
cauza acestei stări refractare, ele ajung să încapsuleze și să seches
parazitul turbării.*

6. VALOAREA DIAGNOSTICA A CORPUSCULILOR LUI NEGRI

încă în prima sa comunicare, Negri insistă asupra valorii d
nostice a corpusculilor, constatindu-i la 98 de cîini la care experim
tarea dăduse un rezultat pozitiv.

într-un singur caz de turbare el nu a găsit corpusculi; în a
caz, el nu a examinat decît cornul lui Ammon și creierușul. El

supune că dacă ar fi căutat aceşti corpusculi în alte părţi ale creierului, el i-ar fi găsit într-o regiune care ar fi prezentat o localizare mai rară a parazitului.

Autorii sînt de acord asupra frecvenţei corpusculilor în turbare. Ei consideră că prezenţa lor constituie cea mai bună dovadă a maladiei.

Constatarea corpusculilor lui Negri prezintă cu siguranţă o valoare mai mare decît aceea a corpilor străini din stomac, a polinucleozei din lichidul cefalorahidian (Leisieur) sau a leziunilor musculare sau suprarenale (Nicolas, Bonn.amour, Hoschini), Aceste leziuni,, aşa cum am văzut, nu sînt nici constante, nici caracteristice.

Noi am văzut, dimpotrivă, că leziunile rabice pe care le-am descris, fără a fi cu totul specifice, au o mare valoare diagnostică, Ele o au mai ales dacă se ia în consideraţie localizarea lor ; într-adevăr, nici în tabes, nici în febra tifoidă, nici în polinevrită, nici în maladia cîinilor tineri, nu se găsesc aceste leziuni în regiunile în care se găsesc în turbare.

în mai multe mii de cazuri, prezenţa acestor leziuni a coincis totdeauna cu proba biologică.

Trebuie deci să ne întrebăm, care este cercetarea cea mai avantajoasă din punct de vedere diagnostic: aceea a leziunilor rabice (Babeş, Van Gehuchten) sau cea a corpusculilor lui Negri.

Stazzi[1]) şi Frottingham[2]) ajung la concluzia că constatarea corpusculilor lui Negri este de o valoare superioară celei a nodulilor rabici ; totuşi ei insistă asupra necesităţii de a căuta leziunile lui Babeş pentru o certitudine mai mare, mai ales în cazurile în care corpusculii lipsesc.

Cercetările mele comparative făcute în colaborare cu Ştefănescu au dat rezultate diferite. Noi nu am găsit corpusculii lui Negri decît în 80% din cazurile de turbare de stradă.

Leziunile arabice nu lipseau în nici un caz. Maas[3]) raportează dimpotrivă, un caz de turbare la un copil, la autopsia căruia s-a găsit o infiltraţie emJbrionară foarte pronunţată în jurul celulelor motorii ale măduvei, în jurul canalului central şi al vaselor, în timp ce a fost imposibil să ise pună în evidenţă corpusculii lui Negri.

Eu am găsit de asemenea doua cazuri de turbare la om în care corpusculii lui Negri lipseau, pe cînd nodulii rabici erau foarte pronunţaţi.

[1]) Stazizi, *Die Negrische Korperchen und die Schneiidiagnose der Wut,* La clin. vet., 1904, nr. 42 (N.A.).

[2]) Frottingham, *The rapid diagnosis of Rabies,* The Journal of med. Researches, 14 mov., nr. 3 (N.A.).

[3]) Maas, *Ein Fall von Lyssa humana,* Munchener med. Wischr., 1905, nr. 3 (N.A.).

Totuşi după statisticile autorilor italieni mai ales, corpusculii l Negri există în 98—99% din cazuri.

După Negri, Volpino, d'Amato şi Daddi, din 297 cazuri de turbare demonstrată experimental, corpusculii nu au lips decît de 9 ori.

Luzzani[1]) conchide că „dacă la un animal suspect de turba se găsesc corpusculii endocelulari ai lui Negri, animalul era turbat se poate renunţa de a se face proba biologică, care trebuie să fie î cercată numai în cazurile negative".

Rezultă deci din cercetările unui mare număr de autori că ace corpusculi nu lipsesc decît în 3—5% din cazurile de turbare de stra şi că în cazurile pozitive, proba experimentală este totdeauna poz tivă. Putem fi tot atît de afirmativi şi în ceea ce priveşte prezen leziunilor rabice descrise de mine, mai ales pentru turbarea de stra a cîinilor. Trebuie atunci să ne întrebăm care din aceste două meto de diagnostic rapid, trebuie preferată.

1) Eu recomand întrebuinţarea ambelor metode. Cred totuşi punerea în evidenţă a corpusculilor lui Negri este mai dificilă de aceea a nodulilor rabici. într-adevăr, în bulbul şi măduva cîinilor dulii sînt mai uşor de decelat (chiar şi la un animal în putrefacţ decît în cornul lui Ammon şi mai ales decît în partea vecină frimbria.

2) Leziunile rabice sînt mai uşor de recunoscut într-un creier putrefacţie decît corpusculii lui Negri.

3) Trebuie mult mai puţine cunoştinţe de histologie fină şi mă mai puţin puternice pentru recunoaşterea leziunilor, mai ales a no lilor rabici, vizibili şi cu o mărire uşoară, decît a corpusculilor Negri şi în special a corpusculilor mici.

4) Tehnica pentru punerea în evidenţă a leziunilor rabice mult mai simplă şi mai expeditivă decît aceea necesară pentru denţierea corpusculilor lui Negri. Se pot într-adevăr constata nod rabici cîteva ore după prelevarea unei porţiuni din creierul susp

S-au făcut, este adevărat, aceleaşi afirmaţiuni pentru corpusc lui Negri. S-au făcut în institutul nostru numeroase încercări pe punerea rapidă în evidenţă a corpusculilor lui Negri şi ne-am con că uneori era destul de greu să se recunoască corpusculii, mai ale frotiuri. Ei se pun mai bine în evidenţă în piesele fixate rapid cu tonă sau cu formol [illegible] pierde [illegible] mare parte din preparat cînd în

[1]) Luzzani, *Zur Diagnose der Tollwut,* Zeitschrift f. Hyg. u. Inf., t. 49 (N.A.).

buinţăm /această metodă rapidă. Cîteodată utilizînd această metodă noi nu am găsit corpusculi în creierii care ne-au furnizat corpusculi frumoşi eu metodele mai puţin rapide.

5) Diferitele metode de colorare pentru evidenţierea corpusculilor lui Negri sînt mai complicate şi nu dau totdeauna acelaşi rezultat; astfel încît trebuie să ne încredem mult mai mult în coloraţia extrem de simplă (albastru de metilen), care serveşte la căutarea leziunilor rabice.

6) Diagnosticul turbării nu poate fi pus decît dacă corpusculii lui Negri sînt destul de mari şi prezintă structura lor completă. Din nenorocire, deseori, nu se găsesc cu metoda rapidă decît corpusculi a căror structură este puţin aparentă. Cîteodată nu se găsesc decît corpusculi mici, puţin caracteristici, încît ar fi precar să ne încredem numai în prezenţa lor, pentru diagnosticul turbării.

Chestiunea diagnosticului turbării este deci mai complicată decît se presupune şi cred că nu mă înşel afirmînd că cea mai mare parte din autorii care au constatat frecvenţa corpusculilor lui Negri nu au utilizat metoda rapidă.

Trebuie să mărturisesc că nu am ajuns decît cu greutate, în mai mult de jumătate din cazuri, să am în cîteva ore preparate convingătoare de corpusculi Negri. Însăşi aceste rezultate nu s-au obţinut decît după o lungă experienţă. Leziunile rabice, dimpotrivă, sînt puse în evidenţă cu cea mai mare uşurinţă, totdeauna după cîteva ore de la primirea creierului animalului suspect.

Este neîndoielnic deci, că pentru a pune diagnosticul rapid al turbării, căutarea leziunilor rabice este mai simplă decît aceea a corpusculilor lui Negri.

în institutul din Bucureşti se procedează astfel:

Se prelevează o porţiune mică din bulb şi din cornul lui Ammon pentru căutarea leziunilor rabice şi a corpusculilor lui Negri. Se obţin totdeauna preparate bune, care arată leziunile rabice. Numai într-o jumătate din cazurile pozitive, se văd de asemenea corpusculii lui Negri. în cazurile îndoielnice sau în absenţa leziunilor caracteristice, se recurge imediat la proba biologică.

7. CORPUSCULII LUI BABEŞ ŞI AI LUI LENTZ

în afară de corpusculii lui Negri, eu am descris şi figurat în turbare, mai multe atle formaţiuni particulare *).

t. LV?(Sl')eS' UnIQrSUChn ^ *Negrische Korp.,* Zeitschr. f. „yg., 1907,

1) Se găsesc formaţiuni analoge corpilor lui Negri în afara cel lelor nervoase, în mijlocul reţelelor sau formaţiunilor fuziforme prot plasmatice.

2) La suprafaţa celulelor nervoase se găsesc elemente mici fuz forme (celule mici), al căror nucleu este înlocuit cu un corpuscul Neg

3) în unele cazuri de turbare la cîine, se găsesc în celulele ma ale cornului lui Ammon, corpusculi Negri de un volum extraordin Am numit aceşti corpusculi „limfocitoforme", din cauză că aceşti co pusculi cu porţiunea lor hialină subţire şi cu corpusculul lor cent înconjurat de o membrană bazofilă, seamănă cu un limfocit. în mijl se găseşte un corpuscul palid ca un nucleol. Corpusculul este înco jurat de o membrană nucleară.

Este vorba poate în realitate de o celulă mică înglobată într celulă nervoasă şi care a suferit o transformare particulară. De alt în aceeaşi formaţiune se găsesc forme de tranziţie, între aceşti c pusculi şi corpusculii tipici ai lui Negri.

După cîteva ore, Lentz[1]) găseşte în mod constant, în cornul Ammon al iepurilor care au sucombat în urma turbării de trece corpusculi analogi celor ai lui Negri şi care dau aceeaşi reacţie colorare.

Ar fi totuşi eronat să se renunţe la căutarea corpilor Negri, c cazurile în care se găsesc leziuni şi noduli puţin caracteristici şi care se găsesc corpusculii lui Negri, sînt de asemenea destul frecvente.

El a putut să se convingă că aceşti corpusculi sînt rezult transformării nucleilor unor celule nervoase mici. Acest autor nu găsit niciodată această transformare celulară în alte maladii ; e constatat-o numai o singură dată din 134 de cazuri de turbare de str la iepuri, de 10 ori din 32 de cazuri de a 2-a trecere a virusului stradă la iepure şi de 48 de ori din 53 de cazuri de virus de trec t)e asemenea el atribuie acestor corpusculi un caracter de specifici pentru virusul de trecere. Totuşi, cum el a putut să urmărească e voltările acestor corpusculi plecînd de la o degenerescentă part lară omogenă şi acidofilă a nucleului şi de la o deformare a nuc lului şi a substanţei bazofile *{plastina),* el se pronunţă categoric potriva naturii parazitare a acestor corpusculi. Partea colorată în prin pocedeul său nu este deci decît nucleul celulei nervoase, partea albastră centrală reprezintă nucleolul modificat. Lentz i

[1]) **Lentz,** ***Uber speziîische Verănderungen an der Gangîienzellen Wut Staupekranker Tiere,*** **Zeitschr. f. Hyg., 1908, f. 62, I, p. 63 (N.A.).**

pretează în acelaşi fel corpusculii lui Negri. Corpii centrali nu ar fi decît substanţa nucleară, şi substanţa roşie o transformare acidofilă a citoplasmei.

El conchide că corpusculii lui sînt tot atît de specifici ca şi ai lui Negri, dar că ei nu conţin parazitul turbării. Formarea lor ar fi datorită virusului rabic. Autorul nu dă totuşi nici un fapt care să demonstreze absenţa paraziţilor în interiorul acestor corpusculi.

Admiţînd chiar că corpusculii conţinuţi în aceşti corpi nu sînt paraziţi, nu se poate exclude posibilitatea ca aceşti corpusculi să conţină paraziţii indivizibili ai turbării.

Se poate aduce aceeaşi critică lui Mărie, care presupune corpii lui Negri ca fiind un produs al toxinei rabice.

Mai mulţi autori s-au ocupat de aceşti corpusculi ajungînd la concluzii contradictorii ; astfel Kozewaiov[1]) găseşte în corpii de trecere o substanţă fundamentală compusă din plastină şi incluziuni ca nişte bastonaşe fine, plasate la periferia corpusculilor. Ar fi vorba deci de paraziţi. Pizzani[2]) afirmă -că a găsit corpusculii lui Lentz după intoxicarea prin injecţie intracraniană cu toxină difterică. El neagă deci specificitatea acestor corpusculi, în timp ce Keysser[3]), bazîndu-se pe numeroase cercetări de control, sprijină specificitatea lor.

Apariţia acestor corpusculi la iepure, de la a 2-a trecere a virusului de stradă, indică transformarea rapidă a virusului de stradă în virus fix. Trebuie totuşi să fie continuate aceste cercetări pentru a se vedea dacă toate virusurile de stradă se comportă în acelaşi fel, ceea ce este puţin probabil. Noi ştim într-adevăr că transformarea virusului de stradă în virus fix se produce în diferite cazuri cu o rapiditate foarte variabilă şi că există chiar virusuri care se comportă de la început ca un virus de trecere.

Lentz recomandă căutarea acestor corpusculi „de trecere" pentru a se stabili dacă o persoană muşcată, tratată după metoda lui Pasteur şi care moare, a murit de turbare de stradă sau de turbare de trecere (în urma tratamentului).

Aşteptînd noi experienţe, noi ne rezervăm părerea noastră în privinţa acestui subiect.

f. B2.^9WXU76%oîr tm ^PaSSa^ik^erchen v. Lentz, Centmlbl
f. B^mlTtlJ"^!)^ Len ZChen Pa^ewutk6r,erc,en, Centnalbl.
f. H^.,K2lîu"erV9lîTl^.p"^SA')'' ^ ^ ^

RAPORT ASUPRA TURBĂRII

Turbarea, deşi a devenit mai rară în cele mai multe ţări civilizat ocupă totuşi un loc important în poliţia sanitară a multor ţări ; într-a devăr, raportul ei cert cu muşcătura dinilor şi altor animale, sfîrşitu ei fatal şi posibilitatea de a o preveni prin măsuri de poliţie sanitar şi printr-un tratament care cere intervenţia statului sau a carităţ publice, justifică din plin preocuparea statului faţă de această boal Astăzi există aproape o sută de institute antirabice, care pe lingă in culări, se ocupă în mod mai mult sau mai puţin activ de studiul tu bării, în scopul combaterii ei cu cel mai mare succes posibil.

Totuşi, dacă în timpul din urmă, cunoştinţele noastre asupra tu bării au cîştigat mult ca întindere, ele lasă încă mult de dorit în ce ce priveşte succesul tratamentului preventiv şi curativ, cît şi noţiuni definitive pe care le posedăm asupra patologiei ei.

Se pare chiar, că marele număr de fapte noi constatate în domeni turbării s'înt datorite mai ales dezorientării în ce priveşte lupta împ triva acestei boale. Va fi deci necesar, pentru a ne putea orienta mijlocul tuturor noilor date, să se întreprindă un studiu critic şi u control sever, precum şi o punere la punct a noilor descoperiri. M mult decît atît, trebuie să facem să intre datele noi, în măsura impo tanţei lor, în domeniul practic al luptei împotriva acestei boale teribi

In tratatul meu *despre turbare,* am încercat să relev noile cercetă şi să stabilesc valoarea lor practică. In acest extras succint al rapo tului meu, nu voi face decît să menţionez unele din aceste cercetă precum şi unele din lucrările noastre de control şi anumite rezulta practice, ce decurg din ele.

I. ORIGINEA TURBĂRII

Faptul că astăzi in ţările civilizate cîinele este animalul propagator al turbării, nu constituie o probă suficientă pentru a afirma că primele animale atinse (de turbare) ar fi fost icîinii, căci în ţările mai puţin civilizate, se observă adesea epizootii de turbare printre vulpi, lupi, şacali ; 'deci originea canină nu poate fi probată. Este chiar posibil ca turbarea să se fi dezvoltat mai întîi la anumite rozătoare, ca de pildă şobolanii sau şoarecii.

într-adevăr, turbarea nu pare a fi rară la aceste animale, iar transmisiunea ei este chiar mai uşoară pornind de la aceste animale, decît de la cîini.

Dar putem să mergem mai departe şi să presupunem că turbarea aparţine unui grup de maladii cu microbi invizibili, care determină formarea anumitor corpusculi particulari, însă a căror natură parazitară nu este încă destul de dovedită.

O altă boală a cîinilor, anume jigodia, este de asemenea produsă de un microb invizibil ca şi in turbare, găsind corpusculi analogi acelora descrişi de Negri. Jigodia se manifestă sub diferite forme, dintre care forma nervoasă seamănă cîteodată foarte mult cu forma paralitică a turbării, şi în anumite cazuri se observă chiar pofta de a muşca şi furia, ca şi în turbare. Mai ales în aceste forme ale boalei se găsesc corpusculi speciali, chiar în interiorul celulelor nervoase.

Nu voi atribui o mare importanţă corpusculilor fără structură descrişi de Lentz şi Strandpiss în protoplasma şi în resturile nucleilor celulelor degenerate, mai ales din cornul lui Ammon, ci mă voi sprijini îndeosebi pe cercetările lui Sinegaglia şi ale lui Golgi, care au constatat în celulele nervoase degenerate corpusculi avînd aproape aceeaşi structură ca acei ai lui Negri, însă formînd mase mai mari, muriforme, prin confluenţa lor.

După aceşti din urmă autori, corpusculii se găsesc în diferite regiuni ale creierului şi ale măduvei, cu excepţia cornului lui Ammon, sediul de predilecţie al corpilor lui Negri, în turbare. Eu însumi, împreună cu Starcovici, am găsit din contra, într-un caz de jigodie cu paralizie, corpusculi în cornul lui Ammon, care diferă numai prin unele particularităţi fine, de corpusculii lui Negri. în forma pulmonară a boalei, corpusculi analogi se găsesc în celulele epiteliale ale conjunctivei şi ale bronhiilor. Şi cum de obicei forma paralitică este însoţită de o stare inflamatorie a căilor respiratorii, se găsesc şi acolo aceşti

corpusculi \ tocmai această constatare ne poate servi în anum cazuri pentru diagnosticul diferenţial al celor două boale.

în urma acestor cercetări, pare că jigodia poate fi provocată mai multe varietăţi de microbi, determinînd formarea de corpusc mai mari, de diferite forme şi cu localizări deosebite. Este deci foa posibil ca la un moment dat, una din aceste varietăţi să se fi fixat propagat într-un mod deosebit, determinînd prin localizările ei şi p modul particular de transmisiune, o boală particulară, turbarea.

Această ipoteză pledează deci mai mult pentru originea can a turbării.

II. ERORI ÎN STATISTICILE PRIVITOARE LA TURBARE

Pentru a putea judeca efectul unei măsuri destinate să prevină să vindece turbarea, trebuie să ne sprijinim pe date statistice b stabilite.

Totuşi, din toate timpurile, statisticile turbării au fost erona astfel încît chiar spiritul critic al lui Pasteur a fost înşelat de ac erori.

într-adevăr, Pasteur presupunea tratamentul său mai efic decît era în realitate, căci el credea, bazîndu-se pe datele statist că la Paris exista un număr de muşcaţi cu mult inferior realităţii. credea deci că numărul persoanelor turbate reprezintă aproape 20 sută din cele muşcate.

Mai tîrziu s-a constatat, graţie succeselor Institutului antira că numărul celor muşcaţi venind la acest institut este cu mult mai r decît cel al statisticii vechi, aşa încît după calculele mele bazate un foarte mare număr de cazuri, mortalitatea persoanelor muşcat netratate, se ridică aproximativ la 5 la 100.

De asemenea, este greu de comparat rezultatul diferitelor inst antirabice, deoarece fiecare institut lucrează în mod deosebit, cee poate schimba rezultatul real al tratamentului.

III. CARE SÎNT FACTORII CARE POT PRODUCE VARIAŢII ÎN STATISTICA REZULTATELOR OBŢINUTE DE LA UN INSTITUT LA ALTUL

Frecvenţa muşcăturilor de lup trebuie să figureze în prima l într-adevăr, virusul de lup este cu mult mai periculos pentru decît acela al cîinelui.

Mortalitatea în urma unei muşcături de lup era înaintea tratamentului pasteurian de 90 la 100, pe cînd mortalitatea în urma muşcăturii de cîine era de 5 şi 20 la 100.

Rapiditatea, foarte variabilă după ţări, cu care cei muşcaţi vin să urmeze tratamentul, are de asemenea o mare importanţă.

Propriile mele cercetări au stabilit că pentru muşcăturile de lup chiar, muşcaţii care vin în prima zi au aproape aceleaşi şanse de salvare ca şi aceia care sosesc a cincea zi după muşcătură. Deci din a şasea zi, insuccesele încep să devină mai frecvente în institutul nostru. Totuşi nu este admisibilă refuzarea persoanelor care se prezintă a zecea zi, şi tot statisticile noastre au dovedit că după acest termen chiar, se mai salvează încă un număr însemnat de persoane muşcate.

O altă împrejurare, care influenţează rezultatul diferitelor institute antiraibice, este metoda pe care o aplică.

La Bucureşti *se* aplicase celor muşcaţi de lupi metoda *forte* a lui Pasteur şi din 56 de cazuri au fost 14 insuccese. Intr-o a doua perioadă s-a ajuns la injectarea virusului fix, după injecţii pregătitoare făcute în aceeaşi zi.

Cînd s-a injectat încă în prima sau a doua zi de tratament mari cantităţi de măduvă proaspătă, din 116 persoane, numai 17 au murit de turbare.

Administrarea unor doze masive de emulsie de virus încălzit la 50°, 45°, 40°, şi de ser antirabic, formează a treia perioadă, în carq mortalitatea scade la 6 la 100.

în afară însă de aceste cauze esenţiale care explică deosebirile de rezultate obţinute, mai trebuie ţinut seama de asemenea de cauzele inerente metodei statistice. Fiind vorba de fracţiuni la sută sau la mie, un singur insucces poate să dea o statistică defavorabilă în aparenţă pentru un număr de trataţi, pe cînd, dacă pentru un număr mic de cazuri nu este nici un insucces, rezultatul pare mai favorabil decît este în realitate. Aşa de pildă A. M ă r i e avea la Paris, cu metoda sa de serovaccinare, vreo 38 la 1 000 insuccese şi cifra aceasta se menţine şi în anul următor.

S-ar fi putut conchide că această metodă este mai puţin bună decît cea veche, care dăduse mai puţine insuccese. însă avînd în vedere numărul mic al celor trataţi, acest raţionament ar fi tot atît de prematur ca şi părerea contrarie ce s-ar putea forma consultînd statistica anului 1910, în care la 401 trataţi, nu mai era nici un singur insucces.

Cum tratamentul fortificat nu dă decît una la mie sau fracţiun din unu la mie ca insuccese, faptul că la 401 muşcaţi nu a fost nici u singur caz de turbare, nu probează nimic în favoarea superiorităţ metodei întrebuinţate.

O altă greşeală mult mai frecventă este datorită neglijenţei auto rităţilor sau indolenţei populaţiei, care nu semnalează institutelor ant rabice cazurile de turbare survenite după terminarea tratamentului cîteva cazuri ignorate pot schimba în mod esenţial statistica, făcînd- să apară mult mai favorabilă.

Noi am văzut cu timpul, că procentul mortalităţii scade din an î an în institutele antirabice, ceea ce depinde în parte de perfecţionare tratamentului, dar şi de faptul că reputaţia institutului devenind d ce în ce mai mare, vedem prezentîndu-se la tratament persoane de-ab muşcate, sau prin haină, sau pur şi simplu linse de cîini, a căror tu bare *nu* este de loc dovedită şi care insistă să fie tratate. în aceea ordine de idei intră cazurile dubioase. în anumite institute se adm în tratament mult mai multe cazuri foarte uşoare sau foarte îndoie nice decît într-altele, ceea ce influenţează în mod sensibil statisti acestor institute.

în sfîrşit, durata diferită a tratamentului în diversele institu poate influenţa de asemenea statistica, în sensul că în institutele care muşcaţii sînt trataţi timp de 8 zile, statistica va fi mai puţin fav rabilă decît aceea a institutelor în care tratamentul ţine 14 zile s mai mult. în primul caz, natural că sînt mai puţine cazuri care nu socotesc şi se declară în plin tratament, decît în al doilea caz.

Gradul de frecvenţă a muşcăturilor de lupi, rapiditatea mai ma sau mai mică cu care muşcaţii vin să urmeze tratamentul în diferite institute, gradul de intensitate al metodei de vaccinare utilizate, n glijenţa autorităţilor, durata tratamentului în diferitele institute, aceşt sînt factorii principali care explică rezultatele diferite pe care le d diversele institute antirabice. Virusul adesea ajunge foarte repede, cîteva zile, la centrii nervoşi. în aceste cazuri, în care totuşi tra mentul antirabic este eficace, trebuie presupus că virusul, deşi pătruns în centri, nu a fost încă fixat de către elementele nervoa aşa Încît vaccinul mai poate sosi la timp pentru a detaşa virusul şi face inofensiv.

Nu numai muşcăturile de lup prezintă o gravitate deosebi Muşcăturile de vulpe, de şacal, par a fi mai grave decît cele de cîi Chiar la cîine se întîlneşte din dînd în cînd virus ranforsat, capa să omoare iepurele în 8—10 zile, prin inoculare subdurală.

Trebuie însă reamintit faptul constatat în institutul nostru, că din 18 persoane muşcate de dini prezentînd un virus ranforsat pentru iepure, *nici una nu a murit de turbare.*

Numărul muşcăturilor, dimensiunile lor, mai ales adîncimea lor, au de asemenea o mare importanţă.

In sfîrşit, printre muşcăturile grave de lup prezentate la institut, cele Însoţite de abcese, de flegmoane, de gangrena, de necroze, de fracturi, au fost aproape totdeauna mortale.

Unul din punctele mai importante de elucidat este acela de a şti exact *la ce epocă tratamentul antirabic devine eficace,* imunizînd organismul. Se presupune că imunitatea începe de obicei 15 zile după terminarea tratamentului. Noi am arătat că această apreciere nu este îndeajuns de întemeiată, *aşa încît distincţia între insuccesele aparente şi insuccesele reale, bazată pe această împrejurare, nu poate fi susţinută.*

Mai ales cercetările mele asupra muşcăturilor de lupi turbaţi mi-au arătat că printr-un tratament *forte* început a 4-a—5-a zi după muşcare, manifestarea turbării poate fi împiedicată, aşa că, în urma tratamentului celui mai *forte* şi celui mai eficace, *imunitatea se produce chiar după 15 zile de la muşcare* şi în mijlocul tratamentului.

Rezultă deci, că trebuie ţinut seama în statistica antirabică de toate cazurile ce s-au produs 15—20 de zile după muşcare, cu condiţia ca cel muşcat să se fi prezentat înainte de 6 zile după muşcătură.

Astfel, cazurile în care turbarea se declară mai tîrziu decât după a 20-a zi după muşcare şi a 15-a zi după începutul tratamentului, vor trebui socotite cu insuccese. Această constatare rezolvă în acelaşi timp chestiunea de a şti dacă tratamentul antirabic scurtează sau prelungeşte incubaţia turbării. Cred că regula pe care am enunţat-o şi anume că *succesul tratamentului este în raport direct şi constant cu reducerea timpului de inoculare,* trebuie aplicată de asemenea şi la rezolvarea acestei probleme. Cu cît tratamentul este mai eficace, cu atît dispar incubaţiile prelungite, deoarece tratamentul devine eficace mai repede. Cu un tratament la limita eficacităţii nu pot fi vindecate cazurile neglijate, care sînt tratate după mai mult de 6 zile de la muşcare sau în care virusul provoacă turbarea în mai puţin de 20 de zile după tratament. După un tratament eficace, cazurile de turbare ar deveni deci foarte rare şi s-ar manifesta înainte de 20 de zile după muşcătură.

într-adevăr, am dovedit că această incubaţie scurtă nu este datorită tratamentului, însă că numărul acestor cazuri în care turbarea se

manifestă înainte de a 20-a zi după tratament, este acelaşi ca la pe
soanele care nu au fost tratate.

Mai este totuşi încă o altă cauză, care poate determina mortal
tatea celor muşcaţi, 20 de zile după tratament. Aceasta este acc
dentul toxic sau chiar rabic, produs în urma unui tratament antirab
prea *forte* şi prea puţin preparat.

IV. ACCIDENTELE TOXICE ALE TRATAMENTULUI ANTIRABIC TURBAREA ATENUATĂ, TURBAREA LATENTĂ, TURBAREA DE LABORATOR

Una din problemele cele mai importante se referă la accidente
ce se observă rareori în urma tratamentelor antirabice.

Autorii înclină astăzi să atribuie paraliziile observate în urma tr
tamentului antirabic, anumitor substanţe toxice ; este vorba, probab
de aceleaşi substanţe ce există în cantitate mai mică sau mai consid
rabilă în substanţa nervoasă rabică. Aceste substanţe nu trebuie co
fundate cu anumite substanţe toxice conţinute în substanţa nervoa
normală. Dovedisem într-adevăr că eliminînd din substanţa nervoa
rabică virusul rabic, rămîn încă substanţe paralizante sau caşec
zante, pe cînd în substanţa nervoasă normală nu se obţine prin acel
procedeu substanţă toxică. De asemenea, emulsia rabică dezbărată
substanţa virulentă poate determina, în cazuri excepţionale, la p
soanele sensibile, paralizii, în cele mai multe cazuri, trecătoare. C
mai gravă dintre aceste paralizii ia forma paraliziilor ascendente.
se manifestă de obicei 10—15 zile după începutul tratamentului şi
vindecă de obicei, după o perioadă de paralizie gravă. La încep
aceste cazuri au fost privite ca nişte forme modificate ale turbăr
provenind de la cîinii care muşcaseră, determinate prin tratamen
antirabic, apoi ele au sfost privite ca o turbare de laborator. Concep
mea, a unui accident toxic, a fost confirmată de către Remling
şi alţii. J. Koch dimpotrivă, presupune că nu numai această pa
lizie gravă, dar şi paraliziile uşoare sau indispoziţiile gastrice ce
observă cîteodată la cei muşcaţi, nu sînt decît forme de turbare a
nuată, provenind de la cîinii care au muşcat. Zadarnic am arătat
aceste accidente se produc cîteodată fără ca pacientul să fi fo'st muş
de un cîine turbat şi că în cazurile mortale examinate nu se găsea nic
urmă de virus rabic. Punctul meu de vedere faţă de aceste cazuri e
deci, că avem a face cu acţiunea substanţelor toxice conţinute în v

cinul antirabic ; în orice caz, aceste accidente nu au nimic a face cu virusul de stradă. în acele cazuri în care nu am găsit virus rabic, tre-buie admis că nu e vorba de turbare virulentă, ci de o intoxicaţie de origine rabică.

Această concepţie nu exclude nicidecum posibilitatea unei tur-bări de laborator ; astfel, dacă într-un caz de turbare sau de paralizie mortală după tratament, turbarea produsă de cîinele care a muşcat fiind eliminată, şi cu toate acestea găsindu-se virusul rabic avînd ca-racterul virusului fix, deşi atenuat prin trecerea la om, nu se poate şovăi a califica acest caz ca fiind un caz de turbare de laborator.

Ceea ce pot exclude în aceste paralizii este originea lor canină, pretinsă de J. Koch. De altfel, într-o comunicare recentă, acest autor a revenit el însuşi asupra acestei concepţii. Totuşi acest autor persistă în ideea *că paraliziile ivite după tratamentul antirabic sînt cazuri de turbare atenuată.* Eu dimpotrivă, nu aş putea admite pentru moment această concepţie şi nu voi admite turbarea atenuată la om pînă la, dovada ştiinţifică, adică pînă cînd se va găsi într-un caz de indispoziţie gastrică sau de paralizie trecătoare, virusul rabic. în orice caz acciden-tele paralitice ivite după tratamentul antirabic în care nu s-au introdus în organism virusuri, vor rămîne cazuri pur toxice, bine stabilite.

într-un caz recent observat de J. Koch, era vorba de un muşcat, la care s-a manifestat o mielită ascendentă, care mergea spre vinde-care, însă o escară infectată ar fi determinat moartea. în acest caz, J. Koch pretinde că a găsit virus rabic. Din capul locului dovezile acestei afirmaţii nu sînt peremptorii. Apoi trebuie să ne întrebăm' dacă această infecţie considerabilă nu ascunsese turbarea survenită după ameliorarea simptomelor paralitice. Acest caz, precum şi acelea în care Pallauf presupune că virusul rabic poate persista timp înde-lungat în creierul persoanelor muşcate, fără să se manifeste, trebuie primite sub cauţiune. în faţa acestor afirmaţii, concepţia mea nu întîm-pină greutăţi. Pe cînd aceşti autori afirmă lucruri nedovedite, mă ţin rezervat şi nu admit pînă la proba indiscutabilă ştiinţifică afirmaţii contrare cunoştinţelor şi experienţelor noastre (actuale).

V. BAZA EXPERIMENTALĂ PENTRU MODIFICĂRILE TRATAMENTULUI TURBĂRII

Am văzut că pentru diferite motive, rezultatele institutelor anti-rabice nu sînt comparabile între ele. înainte de toate ar trebui modifi-cată clasificarea adoptată de Institutul Pasteur, pentru a ajunge la rezultate comparabile. Mai întîi trebuie mult lărgite indicaţiile asupra metodelor de tratament. Tratamentul trebuie individualizat mult mai mult; trebuie părăsită distincţia dintre cazurile de pretinse insuccese, reale şi aparente şi insuccesele inaparente, restrînse în modul indicat

în sfîrşit, trebuie indicat în mod amănunţit pentru fiecare muşcă-tură accidentele survenite în cursul tratamentului sau mai tîrziu şi trebuie să dispunem de asemenea de documente pe o perioadă de 1—2 ani, pentru a constata succesul tratamentului. Aceste modificări nu vor putea însă înlocui experimentarea. Nu încape îndoială că modi-ficarea metodei clasice se impune şi trebuie sperat că perfecţionarea metodei, pe lîngă că o va face mai eficace, va reuşi de asemenea, să facă .să înceteze accidentele paralitice.

Poate că acelaşi drum va conduce spre un tratament eficace chia împotriva boalei declarate.

Actualmente, pare că fortificarea metodei se produce cu riscu de a face mai frecvente accidentele paralitice; de asemenea între buinţarea emulsiilor încălzite pare a avea acest efect defavorabil, ş chiar utilizarea acidului fenic, pentru a atenua virusul de pasaj n exclude aceste accidente. Cea mai bună metodă pentru a evita parali ziile consistă în pregătirea organismului printr-o serie suficientă d măduve atenuate.

într-adevăr, experienţele noastre pe animale (cîini şi iepuri) ne-a arătat că e periculos să se scurteze prea mult tratamentul şi să s înceapă printr-un virus prea tare. Pe de altă parte, am arătat că aceast pregătire, printr-o serie de măduve atenuate, poate fi obţinută într-zi sau două. Nu se poate conta prea mult pe lipsa de nocivitate pentr om a virusului de pasaj. în mai multe institute s-au ivit cazuri în ca nu poate fi exclusă acţiunea acestui virus şi în institutul nostru noi a avut un accident datorit, fără îndoială, acestui virus de pasaj. Astf de accidente sînt de altfel extrem de rare. Ele se observă exclusi atunci cînd tratamentul începe cu virus prea *forte,* de 3—4 zile. Da chiar emulsiile *forte* nu produc turbarea decît în anumite condiţii pîr acum necunoscute, dintre care cea mai importantă este ranforsaj excesiv pe care îl suferă virusul şi toxina, în anumite epoci impre vizibile, în aceleaşi epoci, persoanele avînd o sensibilitate deosebi pentru vaccinul rabic prezintă mai des paralizii mai mult sau m puţin grave, ceea ce dovedeşte că virusul ranforsat pentru iepur probabil şi pentru om, devine în acelaşi timp, mai toxic.

Nu trebuie deci să ne încredem prea mult într-o serie de su cese obţinute printr-un tratament prea *forte* şi foarte puţin pregăti

căci la un moment dat, virusul şi toxina lui pot deveni mai active şi să provoace accidente grave.

Ar trebui deci, o dată pentru totdeauna, să ne abţinem de a modifica şi mai ales de a ranforsa tratamentul fără o prealabilă experimentare, bine condusă.

La obiecţiunea ce s-ar putea formula faţă de metoda experimentală a turbării, anume că nu se poate experimenta pe om şi că experimentarea pe antropoizi devine prea costisitoare, trebuie să răspundem că în cele mai multe cazuri cîinele este suficient ca animal de experimentare. Fiind mai sensibil faţă de virusul fix decît maimuţa şi omul, rezultatele favorabile obţinute pe acest animal vor avea cu atît mai multă valoare.

VI. PROPUNERE ÎN VEDEREA COLABORĂRII ŞTIINŢIFICE, DUPĂ UN iPLAN STABILIT DE COMUN ACORD, ÎNTRE INSTITUTELE ANTIRABICE

Cum tratamentul antirabic e susceptibil de perfecţionări continue, trebuie sperat că în viitor colaborarea după un plan bine stabilit a tuturor institutelor antirabice, va fixa condiţiile graţie cărora tratamentul antirabic va deveni din ce în ce mai eficace, pierzînd din nocivitatea sa. Se va vedea atunci, dacă într-adevăr un tratament foarte activ şi rapid este admisibil, dacă un astfel de tratament aplicat în muşchi sau în canalul rahidian poate să acţioneze împotriva muşcăturilor celor mai grave şi chiar împotriva începutului turbării se va constata dacă într-adevăr amestecul de ser antirabic-vaccin, grăbeşte efectul vaccinării Se vor căuta mijloace pentru a ranforsa acţiunea serului antirabic ; se vor stabili condiţiile în care substanţa nervoasă normală sau substanţe extrase din aceasta, pot să intervină în imunizare. Se vor stabili în mod definitiv reacţiunile specifice în turbare •, se va căuta o chimioterapie sau alte mijloace specifice sau nu, pentru a acţiona asupra boalei. Se va vedea dacă amestecul acestui virus puţin stabil şi de o virulenţă greu de controlat, cu acid fenic sau cu alte substanţe chimice, prezintă avantaje reale, şi dacă un astfel de amestec poate fi încredinţat oricărui medic practician.

Se vor aplica în mod sistematic diferite tratamente nenorociţilor la care a izbucnit turbarea. Se va stabili de comun iacord modul cel mai sigur de vaccinare.

Nu pot termina raportul meu fără a insista asupra necesităţi de a organiza o propagandă activă pentru a determina o reglementar raţională a problemei cîinilor şi a luptei împotriva turbării, prin măsuri de poliţie sanitară. Va fi util ca directorii de institute anti-rabice să treacă în capul acestei mişcări, care va duce probabil la stîrpirea turbării, înainte ca ştiinţele experimentale să fi găsit vindecarea definitivă a turbării.

Mă întreb dacă acest congres nu ar putea lua iniţiativa de a invita pe directorii diferitelor institute antirabice ca să se întrunească într-o conferinţă, care să stabilească modalităţile şi punctele principale ale acestei colaborări.

DESPRE RAPORTURILE CARE EXISTĂ ÎNTRE TURBARE, JIGODIE, POJAR ŞI PNEUMOENTERITA PORCILOR

O metodă mult întrebuințată în cercetările patologice e aceea de a se călăuzi în cercetările noi după analogie ; astfel, dacă o boală e produsă de un anume parazit, atunci se caută dacă în alte boale analoge aparțiriînd aceluiaşi grup, dar cu etiologie necunoscută, nu se va găsi un parazit asemănător. Neapărat că în mai multe cazuri s-a putut găsi pe această cale parazitul unei boale, dar de multe ori această metodă n-a reuşit şi s-a constatat că boale asemănătoare pot fi produse de paraziți cu totul diferiți ; uneori, în una din aceste boale se găseşte microbul boalei respective, pe cînd într-o altă boală foarte asemănătoare, etiologia rămîne obscură. Pe de altă parte, sînt boale foarte deosebite în aparență, dar la care găsirea unor microbi asemănători ne arată că aceste boale sînt totuşi înrudite între ele, sau chiar, că nu sînt decît varietăți sau manifestațiuni deosebite ale uneia şi aceleiaşi cauze. Astfel s-a constatat că multe boale infecțioase sînt produse de microbi invizibili cu mijloacele noastre de investigație şi că mai multe din aceste hoale cu virus invizibil şi filtrabil au legături întinse între ele. Aceste boale sînt foarte .greu de studiat, nu numai din cauză că virusul lor e invizibil, dar pentru că e vorba de boale care se produc numai pe anume specii de animale sau numai la om ; astfel în ceea ce priveşte boalele omului produse de virusuri filtrabile, ar trebui să experimentăm pe omul însuşi, ceea ce nu se poate, sau cu un animal care stă aproape de om, cum ar fi maimuța şi anume maimuța antropoidă, care însă este foarte greu de procurat.

Atare boale ale • omului sînt mai cu seamă pojarul, scarlatină variola etc, adică tocmai dintre boalele cele mai răspîndite şi î contra cărora sîntem foarte puțin înarmați pentru a le combat prin mijloace bazate pe cunoaşterea etiologiei.

O altă (boală frecventă la om, anume turbarea, e mai bine cu noscută, pentru că virusul turbării, deşi filtrabil prin filtre pri care nu trec microbii vizibili, e mai bine cunoscut şi uşor d transmis la diferite animale.

Cunoaşterea mai bună a acestei boale se datoreşte mai ale cercetărilor experimentale ale lui Pasteur, care a arătat că ea s poate transmite foarte sigur pe diferite animale, mai sigur dec multe alte boale cu virus cunoscut. Pasteur şi alți autori a căutat mereu microbii acestei boale şi au crezut la început că i- fi găsit, însă am arătat în mai multe rînduri chiar înaintea acad miei, că aceşti autori s-au înşelat ; abia de curînd am reuşit să găsi şi în această boală mai multe formațiuni caracteristice despre ca putem zice că nu se găsesc în nici o altă boală decît în turbare, şi unele din aceste formațiuni se găsesc tocmai în acele părți a organismului de unde pornesc şi se produc manifestațiunile turbăr

E vorba de două feluri de formațiuni : I. Nişte puncte foa fine, pe care le-am găsit în interiorul celulelor nervoase distru prin procesul turbării şi care sînt aşa de mici încît pot trece pr filtru, fiind mai mici decît cele mai mici bacterii (vezi tabela lit grafică, figura 2 gr). Atare corpusculi, aşa de mici, cu forma şi rea țiunea lor particulară, colorîndu-se numai după anumite metode (co rațiunea cu Cajal şi Giemsa după tratarea cu mordantul lui Loffler et nu s-au găsit în nici o altă boală, cu excepțiunea poliomieli infecțioase, adică a unei alte boale cu virus filtrabil şi care multă asemănare — mai cu seamă în patologia sa experimentală cu turbarea. Aici deci, am găsit împreună cu colegul dr. G. Mar nescu asemenea puncte fine ca şi în turbare. Prezența aces corpusculi în turbare a fost confirmată de cei mai mulți aut (J. Koch, Czaplevski, Provazek); Provazek vede în ace eorpusicuili tipul ciamidozoareior, adică al unui grup de micr foarte mici trecînd filtrul şi avînd caracterele de colorațiune desc de mine pentru corpusculii găsiți în turbare. în adevăr, Provaz găseşte atare formațiuni în diferite boale cu virusuri filtrabile.

Iî. In acelaşi timp cu descoperirea acestor corpusculi am gă în turbare, şi anume în celulele nervoase, nişte formațiuni mari, ovalare, de obicei mai rnici decît globulele roşii, colorîndu

cu albastru de metilen. Cum aceşti corpusculi nu erau tocmai frecvenţi în părţile creierului unde i-am găsit, nu le-am atribuit un rol important în turbare ; mai tîrziu, Negri a descris din nou aceşti corpusculi, găseşte însă, că deşi aceşti corpusculi sînt rari în creier şi măduvă, este un loc în creier, cornul lui Ammon, în care aceşti corpusculi se găsesc aproape întotdeauna în cazuri de turbare (fig. 1, N—N'). Dansul proclamă aceşti corpusculi ca fiind paraziţii turbării şi le dă numele de *Neuroryctes hydrophobiae.* Această părere a fost contestată de mulţi, zicînd că e vorba numai de o descompunere a celulei, care dă naştere acestor formaţiuni.

Cercetările mele au ajuns la un alt rezultat; m-am convins că corpusculul se formează dintr-o degenerare a protoplasmei (fig. 1, n"), însă această degenerare se produce în jurul unui centru care trebuie să conţină o substanţă iritantă, care foarte probabil nu e altceva decît parazitul turbării ; e sigur că acolo unde se găsesc corpusculii lui Negri se găseşte şi parazitul turbării, căci am probat că virusul rabic sau parazitul turbării, ceea ce este acelaşi lucru, se găseşte în celule nervoase, unde sînt şi corpusculii lui Negri.

Punctele centrale ale corpusculilor lui Negri nu trebuie neapărat să reprezinte parazitul, din contra, acestea sînt mai mari şi nu trec prin filtru ; trebuie deci presupus că parazitul turbării se găseşte în centrul corpusculului lui Negri, invizibil şi ataşat de grăunţele centrale vizibile ale corpusculilor lui Negri.

în tot cazul, corpusculul lui Negri nu reprezintă forma cea mai activă şi virulentă a parazitului, . căci celulele in care se găsesc corpusculii lui Negri sînt puţin alterate. Virusul activ al turbării corespunde formaţiunilor foarte mici, care se găsesc în interiorul celulelor nervoase în plină degenerare.

Este deci o legătură între virusul filtrabil, între corpusculii fini descrişi de mine şi între corpusculii lui Negri. Toate aceste formaţiuni sînt caracteristice pentru turbare şi trebuia să ne întrebăm dacă nu se vor găsi şi în alte boale cu virusuri filtrabile, formaţiuni vizibile analoge corpusculilor lui Negri. încă de mult am constatat că în formele nervoase paralitice ale jigodiei, care poate să prezinte o asemănare chiar cu turbarea, se găsesc în creier şi în măduvă nişte noduli în jurul celulelor nervoase degenerate, întocmai ca în turbare. Apoi Lentz descrie în 1907, chiar în cornul lui Ammon al cîinilor morţi de forma nervoasă a jigodiei, o distrucţiune mare a celulelor nervoase şi în acelaşi timp apariţiunea unor corpusculi semănînd cu cei descrişi de Negri, cu deosebire că sînt mult mai

neregulaţi şi fără structură internă, astfel încît Lentz îi priv
ca un produs al degenerescentei celulare. Anul trecut un a
italian, Sinegaglia, găsise în cîteva cazuri de jigodie nervo
alţi corpusculi, semănînd de asemenea corpusculilor lui Negri,
mult mai mari, mai neregulaţi şi cu oarecare structură, semă
cu aceia care se găsesc şi în turbare; însă aceşti corpusculi nu
găsesc în cornul lui Ammon, ci numai în restul creierului şi mădu

Am reluat în colaborare cu dl, inspector veterinar Starcov
aceste cercetări şi am găsit că pe lîngă aceste două feluri de co
culi, există un al treilea fel, tot în jigodia nervoasă şi care
găseşte în celulele nervoase ale cornului lui Ammon ca nişte
particulari semănînd cu acei ai lui Negri, cu deosebire că sînt
mari, mai lucioşi, că produc o serie de crăpături particulare
protoplasmei celulare şi că au în interior de multe ori nişte co
culi sub formă de bastonaşe ascuţite colorîndu-se în albastru
metoda lui Lentz (fig. 3—5, p). Am găsit în pulmonii anima
cu jigodie, în interiorul celulelor epiteliale ale bronşiilor,
corpusculi asemănători descrişi asemenea de Sinegaglia,
ceea ce am mai constatat, e că atare corpusculi există şi în p
monia care însoţeşte jigodia şi anume în celulele alveolare de
mate (fig. 6 şi 7, p).

Vedem deci o boală foarte depărtată în aparenţă de tu
cu nişte formaţiuni analoge acelor din turbare. Mai cu seam
tr-una din formele jigodiei cu semne care seamănă cu ale tur
am găsit corpusculi în cornul lui Ammon, care ar putea fi co
daţi cu acei ai turbării, dacă nu s-ar fi găsit în acelaşi timp lez
pulmonare caracteristice pentru jigodie.

Putem spune că prin aceste cercetări am putut stabili c
barea nu e o boală cu totul izolată şi fără legături cu alte
cum s-a crezut mai înainte, şi devine foarte probabil că exi
rudenie între turbare şi jigodie. S-ar putea chiar admite c
barea nu este decît o varietate a jigodiei, care s-a stabilit
diferenţiat din vechime ca o boală specială. în general, cele
arată că jigodia nu e o boală bine delimitată, ci este probab
diferitele forme ale boalei să fie produse de diferitele va
ale parazitului.

S-ar potrivi bine cu cele cunoscute despre această boal
să presupunem că diferitele varietăţi ale parazitului se localize
diferite părţi ale organismului cîinelui, producînd cînd forma

cu albastru de metilen. Cum aceşti corpusculi nu erau tocmai frecvenţi în părţile creierului unde i-am găsit, nu le-am atribuit un rol important în turbare; mai tîrziu, Negri a descris din nou aceşti corpusculi, găseşte însă, că deşi aceşti corpusculi sînt rari în creier şi măduvă, este un loc în creier, cornul lui Ammon, în care aceşti corpusculi se găsesc aproape întotdeauna în cazuri de turbare (fig. 1, N—N'). Dansul proclamă 'aceşti corpusculi ca fiind paraziţii turbării şi le dă numele de *Neuroryctes hydrophobiae.* Această părere a fost contestată de mulţi, zicînd că e vorba numai de o descompunere a celulei, care dă naştere acestor formaţiuni.

Cercetările mele au ajuns la un alt rezultat; m-am convins că corpusculul se formează dintr-o degenerare a protoplasmei (fig. 1, n"), însă această degenerare se produce în jurul unui centru care trebuie să conţină o substanţă iritantă, care foarte probabil nu e altceva decît parazitul turbării; e sigur că acolo unde se găsesc corpusculii lui Negri se găseşte şi parazitul turbării, căci am probat că virusul rabic sau parazitul turbării, ceea ce este acelaşi lucru, se găseşte în celule nervoase, unde sînt şi corpusculii lui Negri.

Punctele centrale ale corpusculilor lui Negri nu trebuie neapărat să reprezinte parazitul, din contra, acestea sînt mai mari şi nu trec prin filtru; trebuie deci presupus că parazitul turbării se găseşte în centrul corpusculului lui Negri, invizibil şi ataşat de grăunţele centrale vizibile ale corpusculilor lui Negri.

în tot cazul, corpusculul lui Negri nu reprezintă forma cea mai activă şi virulentă a parazitului, căci celulele in care se găsesc corpusculii lui Negri sînt puţin alterate. Virusul activ al turbării corespunde formaţiunilor foarte mici, care se găsesc în interiorul celulelor nervoase în plină degenerare.

Este deci o legătură între virusul filtrabil, între corpusculii fini descrişi de mine şi între corpusculii lui Negri. Toate aceste formaţiuni sînt caracteristice pentru turbare şi trebuia să ne întrebăm dacă nu se vor găsi şi în alte boale cu virusuri filtrabile, formaţiuni vizibile analoge corpusculilor lui Negri. încă de mult am constatat că în formele nervoase paralitice ale jigodiei, care poate să prezinte o asemănare chiar cu turbarea., se găsesc în creier şi în măduvă nişte noduli în jurul celulelor nervoase degenerate, întocmai ca în turbare. Apoi Lentz descrie în 1907, chiar în cornul lui Ammon al cîinilor morţi de forma nervoasă a jigodiei, o distrucţiune mare a celulelor nervoase şi în acelaşi timp apariţiunea unor corpusculi semănînd cu cei descrişi de Negri, cu deosebire că sînt mult mai

neregulaţi şi fără structură internă, astfel încît Lentz îi priv
ca un produs al degenerescentei celulare. Anul trecut un a
italian, Sinegaglia, găsise în cîteva cazuri de jigodie nerv
alţi corpusculi, semănînd de asemenea corpusculilor lui Negri,
mult mai mari, mai neregulaţi şi cu oarecare structură, semă
cu aceia care se găsesc şi în turbare; însă aceşti corpusculi n
găsesc în cornul lui Ammon, ci numai în restul creierului şi măd

Am reluat în colaborare cu dl. inspector veterinar Starco
aceste cercetări şi am găsit că pe lîngă aceste două feluri de co
culi, există un al treilea fel, tot în jigodia nervoasă şi car
găseşte în celulele nervoase ale cornului lui Ammon ca nişte
particulari semănînd cu acel ai lui Negri, cu deosebire că sînt
mari, mai lucioşi, că produc o serie de crăpături particulare
protoplasmei celulare şi că au în interior de multe ori nişte co
culi sub formă de bastonaşe ascuţite colorîndu-se in albastru
metoda lui Lentz (fig. 3—5, p). Am găsit în pulmonii anim
cu jigodie, în interiorul celulelor epiteliale ale bronşiilor,
corpusculi asemănători descrişi asemenea de Sinegaglia,
ceea ce am mai constatat, e că atare corpusculi există şi în
monia care însoţeşte jigodia şi anume în celulele alveolare d
mate (fig. 6 şi 7, p).

Vedem deci o boală foarte depărtată în aparenţă de t
cu nişte formaţiuni analoge acelor din turbare. Mai cu seam
tr-una din formele jigodiei cu semne care seamănă cu ale tur
am găsit corpusculi în cornul lui Ammon, care ar putea fi c
daţi cu acei ai turbării, dacă nu s-ar fi găsit în acelaşi timp le
pulmonare caracteristice pentru jigodie.

Putem spune că prin aceste cercetări am putut stabili c
barea nu e o boală cu totul izolată şi fără legături cu alte
cum s-a crezut mai înainte, şi devine foarte probabil că ex
rudenie între turbare şi jigodie. S-ar putea chiar admite c
barea nu este decît o varietate a jigodiei, care s-a stabilit
diferenţiat din vechime ca o boală specială. în general, cele
arată că jigodia nu e o boală bine delimitată, ci este proba
diferitele forme ale boalei să fie produse de diferitele va
ale parazitului.

S-ar potrivi bine cu cele cunoscute despre această boa
să presupunem că diferitele varietăţi ale parazitului se localize
diferite părţi ale organismului cîinelui, producînd cînd form

voasă sau cerebrală, cînd forma catarală. Ar fi posibil ca în anumite forme ale boalei să existe mai multe varietăţi de paraziţi.

Pe lîngă aceasta, fără îndoială că există în această boală şi leziuni cerebrale produse prin toxinele microbului. S-ar putea ca acestea să se datorească distrugerii unor celule nervoase şi a nucleilor lor, de unde apoi ar putea să rezulte formaţiunea unor corpusculi fără structură şi poate fără să conţină parazitul invizibil al boalei.

Vor trebui cercetări noi pentru a da o bază mai solidă şi acestei posibilităţi.

Intr-o altă ordine de idei, ne-am zis că jigodia este o boală a căţeilor, semănînd mult cu boalele eruptive ale copiilor cum ar fi pojarul, şi în adevăr, încă de mult am găsit în pojar, în interiorul celulelor epiteliale bronşiale, nişte corpusculi semănînd cu corpusculii găsiţi în jigodie. Regret că în timpul din urmă nu am mai avut ocaziunea să examinez această boală, însă cred că nu mă înşel dacă pe baza acestor constatări, admit posibilitatea că există o legătură genetică între pojar şi jigodie şi că corpusculii găsiţi în jigodie sînt caracteristici pentru această boală şi în legătură cauzală cu etiologia ei.

Altă boală produsă tot de un virus filtrabil se găseşte la porci, şi produce nişte pierderi economice însemnate în ţara noastră. Este *pneumoenterita,* o boală epizootică găsindu-se mai mult la porci tineri, avînd de asemenea puţină asemănare cu oarecare boale eruptive ale copiilor. Tot în colaborare cu dl. S t a r c o v i c i, am găsit în această boală corpusculi particulari, semănînd cu cei din turbare.

Leziunile boalei fiind anume în pulmoni şi în intestine, am reuşit să găsim în ambele aceste organe corpusculi particulari. La limita părţilor necrotice ale intestinului, se întîlneşte de obicei în număr mare o formaţiune rotundă cu diametrul de un micron, foarte colorabilă cu metoda mea de Ziehl-Gram. Aceşti corpusculi se găsesc ori în celulele necrotice ori în afară de celule ; periferia lor este colorată în roşu-violet , în mijloc au o coloraţie roză, iar fiecare corpuscul are la periferie, de-a lungul membranei, o parte lungăreaţă cromatică albastră şi cîteodată mai multe atare corpuri, legate între ele prin nişte fire fine ; aceşti corpusculi se pot pune în *evidenţă,* şi după metoda lui Lentz, dar după această metodă se colorează mai rar în roşu şi în mod omogen. Ne-am convins că aceşti corpusculi sînt nişte spori a căror legătură cu boala este problematică (fig. 10, p şi fig. 12). In epiteliul bronşial s-au găsit în regiu-

nile cu pneumonie nişte corpusculi, dar care nu se colorează metoda mea, se colorează însă cu metoda lui Lentz, în roz omo Aceşti corpusculi sînt de o mărime foarte variată (0,5—2 microni) se găsesc în jurul nucleilor în degenerare sau în interiorul lor, se constată şi între celule, formînd şiruri mici (fig. 9, p).

între celulele epiteliale se mai găsesc alte formaţiuni curi lungăreţe, ca nişte viermi foarte mici, asupra cărora nu insist (fig. 9 şi 10), Cercetări minuţioase au arătat deci, că şi în b aceasta, pe lîngă virusul filtrabil, se găsesc formaţiuni mai care probabil sînt în legătură de cauzalitate cu acest virus şi şi cu această boală. Afară de acestea, s-au găsit încă în mai cazuri din diferite judeţe şi alte formaţiuni parazitare particu Am vorbit deja de sporii care se găsesc în leziunile intestin adăugăm constatarea că în mai multe cazuri s-au găsit în pu şi în intestine nişte helminţi mici (poate *anguiiuia* sau emb altor nematode), în interiorul bronşiilor inflamate, şi ouăle lo diferite stadii de dezvoltare în ţesutul pulmonar şi intestina interiorul acestor paraziţi, s-au găsit pe alocurea nişte corp mici acidorezistenţi sau eozinofili, semănînd în parte cu spor parte cu corpusculii descrişi în interiorul celulelor. Nu ins pentru moment asupra însemnătăţii acestor constatări.

Putem deci să ne rezumăm, că există o serie de boale ră'spîndite şi importante, însă obscure din punct de vedere al e giei lor, produse de virusuri invizibile şi filtrabile, şi în ca găsesc nişte formaţiuni particulare asemănătoare între ele, totuşi deosebite pentru fiecare boală. Aceste formaţiuni sîn puţin în parte caracteristice şi în legătură intimă cu boala, şi şi cu virusul filtrabil al boalei. Se pare că e o regulă în anume cu virus invizibil să existe şi atare formaţiuni, care repr probabil o formă particulară din ciclul de dezvoltare al tului boalei. Deocamdată ne vom mulţumi a fi găsit prin formaţiuni un mijloc pentru diagnosticul repede al boalei şi fi găsit legături de rudenie între boale foarte diferite în ap

Ni se deschide deci perspectiva, ca mijloace eficace prevenirea şi combaterea unora din aceste boale, să poată fi buinţate, neapărat cu modificări potrivite, şi pentru celelalte aparţinînd aceluiaşi grup important de maladii.

PLANŞA I

Fig. 1. — Cornul lui Ammon al unui cîine turbat, colorat după Mann ; mărit 1 : 150u.

n, celulă nervoasă cu nucleul *k,* şi cu corpusculii lui Negri *N' N",* corpusculii fuziformi, *sv..*
n'. o celulă mai mică nervoasă cu corpusculi mai mici *N"' — N'.*
n", celulă nervoasă arătînd degenerescentă locală sub influenţa unor corpusculi nr. VI — VII.
s, o mică celulă rotundă.

Fig. 2. — Din cornul anterior al măduvei unui cîine turbat. Coloraţiune Cajal-Giemsa, mărire, 1 : 1000.

Celula nervoasă superioară e cu totul distrusă, abia se vede urma nucleului *k'* şi a unor neurofibrile; granulaţiuni, *gr.*
n, celula de jos este albastră din cauza neurofibrilelor mult tumefiate care se colorează cu Giemsa, /' nucleul degenerat, *k;* granulaţiunile fine albastre, *gr.*
ca, capilare; *Z,* celule mici.

Fig. 3. 4 şi 5. — Leziunea celulelor din cornul lui Ammon de la un căţel mort de forma nervoasă a jigodiei.

c, celulă nervoasă.; *n,* nucleu; *p,* corpusculul; s, crăpături caracteristice; *ca,* vas capilar cu globule roşii; *p' h,* corpuscul conţinînd formaţiuni fuziforme albastre.

Fig. 6. — Epiteliu bronşial în jigodie, mărire 1 : 600.

e, celule epiteliale ; *m,* mucus; *p,* corpusculi.

Fig. 7. — Epiteliu bronşial descuamat

cel; celule descuamate conţinînd corpusculi *p* ; [/, neurofibrile].

Fig. 8. — Alveolele inflamate în jigodie, mărire 800.

ea, epiteliu alveolar tumefiat; *v,* vena mică cu globule roşii; *cd,* celule descuamate conţinînd corpusculii roşii *%>, v', v".*

Fig. 9. — Epiteliu bronşial în pneumoenterita porcilor, coloraţie după Lentz, mărire 800.

e, celule epiteliale, degenerate ;
a, nucleul lor degenerat prezentînd o cantitate de granulaţiuni roşii; *v',* granulaţiuni libere; *a,* celulă eozinofilă ; *i,* formaţiuni particulare intercelulare.

Fig. 10. — Parte necrotică a intestinului; mărire 800.

/, fibră, mase necrotice conţinînd o cantitate de granulaţiuni roşii acidorezistente colorate cu Ziehl-Gram. Spori *p.*

Fig. 11. — Formaţiunile intercelulare de la fig. 9 cu mărire de 1500.

Fig. 12. — Sporii de la fig. 10, măriţi de 1500 ori.

STUDIU ASUPRA SERULUI NOSTRU ANTIDIFTERIC

I

SERUL NOSTRU ANTIDIFTERIC ŞI REZULTATELE ÎNTREBUINŢĂRII SALE

Istoria descoperirii seroterapiei, precum şi a introducerii şi aplicării serului antidifteric în ţară, constituie unul din capitolele cele mai interesante din istoria ridicării Romîniei pe terenul ştiinţei.

Sînt departe de a afirma că înaintea venirii mele în ţară nu ar fi existat savanţi de mare valoare ştiinţifică. Dacă venirea mea a schimbat ceva în această privinţă, este că ştiinţa medicală de la venirea mea a devenit cunoscută în străinătate şi mai cu seamă graţie descoperirilor noastre făcute pe terenul bacteriologiei, anatomiei patologice şi medicinei experimentale, ştiinţa romînă a putut intra în concurenţă cu ştiinţa apuseană şi în această ştiinţă internaţională, Romînia a putut să-şi cîştige un loc de onoare.

Una din descoperirile cele mai importante făcute în ţară este aceea a seroterapiei, însă din cauză că ţara noastră mică abia se ridicase din starea sa de ţară incultă şi orientală, şi ca atare nu impunea îndestul ţărilor apusene, pînă în ziua de astăzi ne luptăm pentru recunoaşterea acestei descoperiri romîne din partea străinătăţii. Am arătat cu altă ocaziune cum încetul cu încetul meritul nostru în descoperirea seroterapiei, care este privită ca una din faptele cele mai mari şi cele mai salutare ale secolului trecut, tinde să fie recunoscut.

Puţin timp după această descoperire, Behring descoperă serul antidifteric şi noi am fost printre cei dintîi care am studiat acest ser şi l-am întrebuinţat la om. In acest timp, am găsit şi metoda cea mai bună de a prepara serul, metodă adoptată astăzi în toate institutele şi fabricile din străinătate, unde se prepară ser antidifteric. Această descoperire constă în stabilirea faptului că toxina antidifterică, amestecată cu antitoxină, nu numai că devine inofensivă, dar acest amestec inofensiv posedă proprietăţi imunizante însemnate. Cu alte cuvinte, putem imuniza contra boalelor infecţioase, printr-un amestec de ser şi de toxină. Această descoperire a fost întrebuinţată de mine în difterie şi turbare, şi după mine de toate institutele, de Behring, de Loffler, de Koch, de Roux şi Martin, anume pentru prepararea cailor destinaţi a da serul; mai înainte, prepararea serului era anevoioasă, astăzi graţie descoperirii mele, caii nu mai mor în timpul preparării şi dau repede un ser de mare valoare.

Cred că nu este fără folos şi că va forma o pagină instructivă în istoria civilizaţiunii noastre, să descriu aici luptele eroice, *adevărată epopee a serului antidifteric în ţara noastră,* precum şi toate modificările şi perfecţionările pe care le-a încercat prepararea acestui ser.

Pe cînd în ţările apusene, industria privată a acaparat prepararea acestui ser care a raportat fabricanţilor milioane, eu am preparat de la început acest ser în mod gratuit pentru toată populaţia rurală şi săracă, fiind ajutat de guvern cu o sumă cu totul insuficientă, astfel încît eram nevoit să întrebuinţez o parte din bugetul institutului şi din veniturile mele personale, pentru prepararea lui. într-adevăr, am căutat să inund ţara cu o mare cantitate de ser, căci este de cea mai mare importanţă ca o persoană care se îmbolnăveşte de difterie, să găsească în orice colţ al ţării, imediat, serul pentru a se vindeca, căci serul aplicat în prima zi după începutul boalei dă rezultatele cele mai sigure.

Ţara noastră a fost unica în lume care a priceput această necesitate de a da serul gratis şi în mod abundent, ceea ce abia acum s-a resimţit ca o necesitate imperioasă, de către celelalte state civilizate.

Insă guvernele acestor ţări s-au deşteptat prea tîrziu şi ele recunosc astăzi că au pierdut momentul cînd ar fi putut pune mîna pe ser. Astăzi, în străinătate, serul se găseşte în mîini sigure, se

vinde scump ia populaţie, şi guvernele nu dispun de mijloace s
ciente pentru a cumpăra serul necesar pentru populaţia săracă.

La noi în ţară institutul furnizează statului aproape 30 000 doze
ser, fiind subvenţionat cu suma minimală, precum zice Ehrli
de 11 000 lei anual. Oricine poate să priceapă că suma de 11 000
anual nu este suficientă pentru a prepara 30 000 doze de ser,
pentru aceasta trebuiesc cel puţin 20 de cai şi peste 1000 de c
pe an. Anuităţile sumei pentru întreţinerea a 20 de cai şi costu
5 cai noi anual, fac 3000 lei. Hrana cailor costă 12 000 lei, 1000 c
cu întreţinerea lor costă 2500 lei, servitorii necesari pentru îngrij
cailor 2500 lei, aparte instrumente, sticlărie, chimicale 3000 lei
Trebuie deci cheltuiţi 24 500 lei. Selecţiunea cailor, pentru a ob
\in ser foarte tare, ar costa încă 10 000 lei, căci trebuie ţinut
număr mai mare de cai, din care se face selecţiunea. Aceste
ar costa statul, dacă le-ar cumpăra din străinătate, peste 110 000
astfel *încît institutul nostru aduce statului un cîştig anual de apr*
100 000 lei, numai prin prepararea serului.

Bugetul întreg al institutului fiind inferior acestei sume, p
afirma deci, că *pentru cel mai mare institut ştiinţific şi univer*
din Romînia, statul nu cheltuieşte nimic, din contră, acest institu
încă statului un venit considerabil.

Pentru a putea obţine acest rezultat, personalul institu
face cele mai mari sacrificii: doctori în medicină din cei
distinşi, cu o leafă lunară de 100 pînă la 300 lei, lucrează
noapte pentru prepararea acestui ser.

Este adevărat că guvernul a acordat, după multe lupte,
mic venit din vînzarea serului. Se pricepe că într-o ţară,
aproape toată lumea găseşte ser gratuit, nu se cumpără mul
Se vinde ser pentru aproape 10 000 lei pe an. Din această sumă,
este vărsat la stat şi ceea ce rămîne este împărţit la p
nalul institutului, care a lucrat mai înainte cu totul gratuit, cu
numai pentru partea didactică a institutului şi care leafă era
suficientă pentru a scăpa aceşti tineri savanţi din mizerie;
o leafă mai mică decît primeşte astăzi cel din urmă servitor.
personal dispune astăzi de 200—500 lei leafă.

Această mizerie, acest venit de 6000 lei anual împărţit la
sonalul institutului, a fost privit de guvern şi de persoane rău
mate ca o sursă de bogăţii fantastice.

Se zice că institutul nostru şi eu personal, am avea ve
de 100 000 lei anual din vînzarea serului, şi anume, această le

care ar fi putut fi rectificată printr-o simplă informaţie de la Ministerul Culturii sau de la Curtea de Conturi, face astăzi obiectul unor critici infamante, unor nimiciri şi unor calomnii asupra serului nostru.

Dar epopeea serului a avut şi cîntări glorioase...

Cînd am început seroterapia acum 18 ani la noi în ţară, în Moldova copiii mureau cu miile şi în multe ţinuturi toţi copiii au murit de difterie, astfel încît la recrutare nu mai erau tineri şi lipseau braţe pentru agricultură.

Aceste ţinuturi au fost repopulate prin întrebuinţarea serului nostru şi populaţia singură aleargă astăzii la primele semne de boală pentru a cere injecţiile mîntuitoare. înainte de întrebuinţarea serului mortalitatea era de 50—70%; cîţiva ani după întrebuinţarea serului (1898), mortalitatea a scăzut la 10%.

Cu toate acestea, pe atunci, unii medici din ţară, induşi în eroare de nişte pseudosavanţi din străinătate, au început o campanie în contra serului, zicînd că copiii pot muri din cauza injecţiilor cu ser. Insă graţie bunului simţ al medicilor romîni şi fiind mult ajutat de presă, care totdeauna a luat partea institutului în contra multiplelor atacuri la care era tot mereu expus din partea ignoranţilor, invidioşilor şi şarlatanilor, ştiinţa şi serul au triumfat şi de astădată.

Pe cînd înaintea epocii serului, eu şi institutul nostru am fost mult combătuţi de către o parte din medici şi de profesori, succesele serului au câştigat recunoaşterea aproape a tuturor medicilor, şi nu una din celebrităţile noastre medicale din acuzator a devenit părtaş.

în mai multe rînduri, aceşti tineri venind din străinătate au căutat să formeze un curent de ştiinţă străină şi au căutat prin diferite mijloace să compromită tînăra ştiinţă romînă, a cărei fortăreaţă mai tare a fost Institutul de bacteriologie. Este natural că acest curent străin a atacat în prima linie serul nostru ; iar s-a vorbit de sumele fabuloase ce am cîştigat prin vînzarea serului.

într-adevăr, am vîndut ser şi în străinătate, care cerea cu multă insistenţă serul nostru, însă sumele intrate erau neînsemnate, una la două mii lei pe an, căci cu mijloacele noastre restrînse nu puteam satisface cererile.

Cu toate acestea, guvernul a găsit bine să se interzică vînzarea serului în străinătate.

în ce priveşte venitul din vînzarea serului, un ministru al instrucţiunii publice vorbea din nou de sute de mii de lei venituri

anuale ce ar cîştiga personalul institutului cu serul, şi voia să
ia dreptul de a vinde serul ; am declarat însă, şi declar şi astă
că nu voi renunţa niciodată la acest mic beneficiu, care nu e
de 100 000, ci de 6000 lei pe an, căci nu pot tolera ca persona
institutului să trăiască în cea mai mare mizerie, şi am acest dre
ca descoperitor al serului şi al metodei astăzi întrebuinţată în to
lumea pentru prepararea serului. Apoi, personalul Institutului
bacteriologie nu face clientelă şi sacrifică tot timpul său liber *pre*
rării serului, care aduce statului un venit de 100 000 lei.

în fine, ministerul a cedat şi s-au reglementat din nou drep
rile personalului institutului de a percepe 60% din aceste m
venituri.

Anul 1900 a fost un an de glorie pentru serul nostru. La Co
gresul Internaţional de Igienă de la Paris, am expus metoda n
rapidă şi economică de preparare a serului, am arătat cum inund
ţara în mod gratuit cu ser, că mortalitatea de difterie a scăz
de la 70% la 10—13% ; am arătat în fine, rezultatele obţinute
ser preventiv şi comunicarea mea a fost primită de congres print
explozie de entuziasm, pe care nu 1-a obţinut nici Roux, n
Ehrlich, nici Loffler, care au luat de asemenea parte la c
cuţie. Savanţii romîni, care au asistat la această şedinţă, mi-au m
ţumit cu lacrămi în ochi pentru succesul obţinut de ştiinţa romî

De aici înainte pînă în anii din urmă, serul nostru a putut s
exercite în linişte opera sa salutară, însă duşmanii şi invidioşii in
tutului n-au dezarmat; au căutat în secret să-şi procure arme
în contra institutului şi a serului nostru.

într-adevăr, faţă de cererile multiple de ser, cantitatea seru
obţinut cu suma cu totul insuficientă care ni s-a pus la dispozi
a fost cîteodată insuficientă ; s-a întîmplat să nu avem întotdea
destul ser, am cerut deci neîncetat augmentarea subvenţiunii, î
numai în anul trecut s-a sporit subvenţia la 15 000 lei, sumă de a
menea insuficientă, considerînd că cu această sumă trebuia să se fu
zeze ser cu o valoare de peste 110 000 lei. Dar adversarii noştri
se preocupau de această împrejurare şi ne învinuiau că nu dăm s
necesar şi că copiii mor din cauza noastră. însă aceste plîngeri e
cu totul injuste, căci cauza a fost că bolnavii de difterie s-au des
perit şi s-au injectat de multe ori prea tîrziu.

S-a mai zis că serul nu este steril şi că ar produce abcese. I
această acuzare nu este justificată, căci nu serul, ci cîteodată m
sau seringa agentului sanitar, care de multe ori injectează serul

sînt sterile şi au produs poate, în cazuri cu totul excepţionale, cîte o roşeaţă trecătoare. Cauza pentru care cîteva flacoane de ser trimise în străinătate au conţinut microbi, e că acest ser a fost rău împachetat şi că probabil în institutul de la Copenhaga nu s-au luat precauţiunile necesare la deschiderea şi examinarea flacoanelor.

A intervenit însă un alt fapt, care a procurat arme adversarilor noştri.

într-adevăr de 3 ani încoace, s-a ivit o epidemie gravă de difterie în Rusia, în Polonia, în România şi în partea de răsărit a Germaniei. Serul antidifteric, chiar şi cel mai tare, a rămas de multe ori fără efect faţă de această epidemie ; astfel la Petersburg, mortalitatea de difterie, cu toate injecţiunile de ser din Germania, a fost de peste 50%, Asemenea, oraşele din răsăritul Germaniei, Konigsberg, Gumbinnen etc, au avut în anii trecuţi o mortalitate de difterie de 22—60% ; însă acolo nimeni nu a dat vina pe ser ; aici însă, ridicarea neînsemnată a mortalităţii de la 10% la 13% aproximativ (15% împreună cu cazurile netratate cu ser), a dat ocazie doctorilor să ţipe că serul nostru e rău.

Degeaba medicii de copii şi mai cu seama dr, Marinescu, care tratează la spitalul de copii cel mai mare număr de difterici, arată că la noi chiar cea mai grea epidemie de difterie cedează în urma unui tratament sistematic şi abundent; el nu dă, în anul 1910, pentru cazurile de anghina difterică tratate cu ser, o mortalitate mai mare decît 0,37%. însă chiar şi aceste rezultate admirabile au fost falsificate în mod revoltător pentru a mări dosarul de încriminări al acelor medici nedemni. Calomniatorii serului au profitat anume de o dezorientare a persoanei care a socotit procentualitatea în rapoartele d-lui Marinescu; iar pe de altă parte, aceşti ignoranţi mai afirmă că sutele de cazuri vindecate ar fi numai cazuri de difterie benignă. Se ştie însă că la noi, difteria nu e benignă, ci foarte malignă, cu o mortalitate de 40—70%. Epidemii de difterie benignă nici nu există şi dl. Marinescu s-a încredinţat în fiecare caz că era difterie adevărată ! !

într-adevăr, au fost în anul 1910, 282 cazuri de anghina difterică, în parte foarte grave, cu o mortalitate de 0,37% şi 56 cazuri de crup difterie, care totdeauna sînt foarte grave, cu o mortalitate de 10% ; afară de aceasta, au mai fost cîteva cazuri neglijate de crup difterie cu gangrena, cu o mortalitate de 77,7%. Mortalitatea totală, fără muribunzii injectaţi, a fost de 7,75%. Deci *mortalitatea ia noi este mult inferioară mortalităţii din spitalele de copii din străinătate.* Calom-

niatorii serului însă au cutezanţa de a afirma că mortalitatea ar de 77%. în cele din urmă, unul din aceşti medici, ca un conspirat a adunat în secret fără ştirea directorului general şi fără să fie faţă vreun reprezentant al institutului nostru, probe de ser, în pa învechit, şi 1-a trimis rău împachetat la diferite institute din străi tate spre examinare ; rezultatul a fost că serul trimis avea 500—1 unităţi imunizante, însă examinînd din nou serul acelor cai de care provenea serul trimis în străinătate, am aflat că serul nos are o valoare dublă, adică de 1000—2000 unităţi. Acelaşi ser a f apoi examinat din nou la Institutul de controlarea serului gern al lui Ehrlich şi s-a găsit un rezultat identic cu al nostru. Am ară deci, că serul trimis în străinătate a fost astfel păstrat şi trimis, în şi-a pierdut o parte din forţa sa şi deci ar fi putut să discredit institutul nostru şi numele meu înaintea străinătăţii.

în acelaşi timp, duşmanii noştri au căutat să compromită s nostru şi în ţară, organizrînd o nouă campanie în contra lui.

Pe lîngă ignoranţa cea mai revoltătoare şi neadevăruri pe numai un necunoscător al ştiinţei, instigat de nişte medici de credinţă le-a putut susţine, s-au răspîndit şi unele afirmări serioase, deşi greşite, care trebuiesc examinate şi combătute în ştiinţific, şi acesta este scopul principal al acestei comunicări.

1. Adversarii mei afirmă că serul nostru ar fi prea slab, ac nu ar avea decît 500—1000 unităţi. Am arătat că acest lucru nu adevărat şi că *serul nostru are peste 1100 pînă la 2080 unităţi, pre am constatat aceasta şi noi şi celebrul savant Ehrldch d Frankfurt, la care am trimis în martie al anului <curent, 'sub contr oamenilor de încredere, ser de la aceiaşi cai, de la care a fost tr de către calomniatorii perului nostru.*

Insă cred'că, dacă serul ar avea chiar 500 pînă la 1000 de ur serul nu ar fi prea slab.

O cantitate imunizantă este cantitatea serului care împie activitatea unei cantităţi de toxină difterică, care omoară 100 de c de 250 grame fiecare. Cum valoarea serului se socoteşte după g tatea corpului unui animal foarte sensibil pentru difterie, putem că o unitate de ser vindecă 25 kilograme de animal, un ser de unităţi va salva deci o cantitate de 12 500 kilograme de animal. copil difterie care eîntăreşte 20—30 kilograme, va fi deci sigur decat prin 500 de unităţi.

într-adevăr, cercetările noastre au arătat că orice caz de dif la animal, dacă se tratează în prima zi a boalei, se vindecă pri

cantitate de ser, care corespunde cu 500 unităţi aplicate la copil.

Dacă însă animalul se tratează a 2-a zi sau mai tîrziu după începutul boalei, nici 500 unităţi, nici 5000 unităţi nu mai scapă animalul de moarte.

Cu alte cuvinte, este egal dacă am injecta la un caz simplu şi proaspăt 1000 sau 5000 unităţi, copilul se va vindeca. Deosebirea este mai cu seamă preţul, căci spre exemplu 500 unităţi costă în Germania 75 pfenigi, iar 5000 unităţi costă 8 mărci.

Şi în străinătate s-au făcut aceste cercetări şi s-a ajuns la acelaşi rezultat, astfel că în cea din urmă publicaţie asupra acestei chestiuni, B e y e r[1]) a ajuns la concluzia că : *cererea ca să se aplice un număr mare de unităţi (în tratamentul difterie nu este decît un lux, avînd şi dezavantajul de a fi foarte scump, astfel ca omul sărac să nu poată fi tratat împotriva difteriei.*

Totul în tratamentul difteriei nu este deci întrebuinţarea unui ser forte, *ci aplicarea lui imediat după apariţia boalei.*

Insuccesele nu sînt deci datorite slăbiciunii serului, ci întîrzierii injecţiunii.

într-adevăr, toţi autorii serioşi (E h r l i c h , B e h r i n g, W e r n i e k e, H o e s c h etc.) admit că 1000 unităţi intramusculare sînt suficiente în cazurile de difterie simplă şi la începutul boalei.

Dar trebuie să ne întrebăm ce să facem dacă bolnavul se descoperă mai tîrziu sau dacă diagnosticul de difterie se pune tîrziu, după 3 sau mai multe zile.

In acest caz, neapărat, trebuiesc date doze mai mari de ser.

Cercetările din urmă ale lui Hoesch[2]) au arătat că cea mai mare cantitate de ser, care are efect în aceste cazuri, este de 4000 unităţi. Dacă dăm o doză cu mai multe unităţi, cazurile care nu s-au vindecat cu 4000 unităţi, nu se vindecă nici cu 10 000, nici cu 20 000 unităţi. Este deci inutil a întrebuinţa deodată doze mai mari.

Această cantitate de 4000 unităţi se obţine prin 2—4 doze din serul nostru.

Cu alte cuvinte, la începutul boalei, de obicei o singură doză vindecă copilul; dacă însă febra nu scade, a doua zi trebuie repetată injecţiunea, însă cu 2 sau 3 doze.

Dacă copilul are o difterie gravă şi a fost descoperit numai după mai multe zile de boală, trebuiesc injectate deodată 2—3 doze de ser,

***) Deutsche Med. Wo>cherrS'Chr., dec. 1912 (NA)**
) H o e s c h , Med. Woichenschr., 1912.

care vor fi repetate zilnic pînă la vindecare. Acest procedeu este comandat de B e h r i n g[1]).

In acest fel au fost trataţi copiii de către dr. M a r i n e s c u , car obţinut o mortalitate de 0,37% pentru anghina difterică, cea mai m mortalitate obţinută în lumea întreagă şi 7,75% pentru toate cazur tratate (cu excepţia muribunzilor injectaţi).

în adevăr, în spitalele de copii de la Berlin, în spitalul Friedric heim, mortalitatea în anul 1909 a fost de peste 16%, iar în spita Augusta Victoria, mortalitatea de difterie a fost în anii din urmă 17—15%. în spitalul Hamburg-Eppendorf, în anul 1907, mortalita difteriailor a fost de 18,7% ; în anul 1908, 20,4% ; în anul 1909, 14,

Dar, zic adversarii noştri, în străinătate se întrebuinţează c mult mai mari ! Aşa este, sau mai bine zis, aşa a fost pînă deun dar astăzi lumea a revenit în mare parte de la aceste doze foarte m şi alţi autori bănuiesc că acestor doze mari, conţinute într-o n cantitate de ser, s-ar datori în parte urcarea mortalităţii de dift în Germania.

O mie de unităţi în 2—3 cc de ser sînt de multe ori insufici de a vindeca difteria, pe cînd 1000 de unităţi conţinute în 10 cc de aplicate la începutul boalei sînt cu totul suficiente. Pentru ce a paradox ?

Pentru că în tratarea difteriei, unităţile imunizante nu sînt t ci trebuiesc şi alte substanţe necunoscute, conţinute în serul a difteric.

Deci, dacă dăm orice cantitate de unităţi imunizante într-o c tate prea mică de ser, tratamentul devine mai puţin eficace.

Toate aceste fapte sînt însă ignorate de detractorii noştri. Ac persoane, care niciodată n-au preparat ser antidifteric şi ignor ştiinţa modernă a acestui ser, au însă pretenţia de a face anc institutului şi tratează institutul de neglijent şi de neştiinţific.

Am abuzat pînă acum prea mult de indulgenţa d-voastră şi re pentru o altă şedinţă urmarea discuţiunii pur ştiinţifice a se nostru.

Sper însă, că în această zi memorabilă va fi terminată p totdeauna epopeea serului nostru antidifteric. Sper că de aci îna institutul nostru şi serul vor fi cîştigat pentru totdeauna încred naţiunii, şi că în viitor detractorii institutului nostru vor fi trata dispreţ de orice bun romîn.

***) K o l l e - W a s s e r m a f n r i , *Immun. bei Oiphterie,* 1908 (N.A.).**

Domnilor şi doamnelor, ce credeţi că s-ar întîmplă cu persoane în funcţiuni publice sau mandatari ai Franţei, care ar încerca ca în cercul lor de activitate să înjosească şi să distrugă Institutul Pasteur? Aceşti indivizi, aceşti funcţionari, ar fi stigmatizaţi de orice francez ca trădători, care se ating de ceea ce Franţa are mai valoros şi mai sfînt.

Departe de mine de a compara institutul nostru cu Institutul Pasteur; Institutul Pasteur are ca fondator pe Pasteur, Institutul Pasteur dispune de milioane, Institutul Pasteur are la activul său descoperirea tratamentului antirabic şi prepararea serului antidifteric; dar să nu uite nici un romîn că azi tratamentul antirabic se face la celebrul Institut Pasteur de la Paris după metoda noastră, întrebuinţîndu-se serul antirabic descoperit de mine şi că serul antidifteric se prepară la Institutul Pasteur de la Paris, folosindu-se metoda descoperită de mine, la modestul nostru institut de la porţile Orientului.

II

PRIORITATEA DESCOPERIRII SEROVACCINURILOR ŞI A CELUI AL DIFTERIEI

In şedinţa academiei din 22 martie, am expus metoda mea de preparare, precum şi rezultatul întrebuinţării serului antidifteric.

Am văzut că serul nostru posedă aproape acelaşi titru ca şi diferitele seruri utilizate în Germania, adică 1500—2000 unităţi antitoxice, în timp ce în alte ţări, ca în America, se întrebuinţează ser mult mai puternic. Totuşi rezultatele noastre în tratamentul difteriei nu sînt inferioare rezultatelor din ţările unde se întrebuinţează cantităţi mult superioare de antitoxină.

în general, rezultatele noastre par a fi mai bune decît cele obţinute în Germania şi în Rusia. Astfel, de exemplu, în spitalele din Germania mortalitatea copiilor atinşi de difterie este de 12—16%, pe cînd, în spitalul de copii din Bucureşti, mortalitatea se menţine între 7,75—8%, şi aceea a spitalului de copii din Iaşi arată în 1936 la difterici, o mortalitate de 4,15%.

Acest rezultat depinde de diferite circumstanţe.

în primul rînd, întrebuinţînd ser care conţine o mare cantitate de unităţi, se dă de obicei un oarecare număr de unităţi într-o cantitate mică de ser, ceea ce, după părerea mea, constituie o eroare, deoarece serul, în afară de antitoxină, trebuie să conţină şi alte sub-

stanţe binefăcătoare. Astfel, în Germania, o mie de unităţi sînt în buinţate, de obicei, cuprinse în 3—4 unităţi de ser, pe cînd noi 1500—2000 unităţi, cuprinse în 10—15 cc de ser.

Procedeul nostru este în acelaşi timp mai economic. Sîntem s într-adevăr, să lucrăm cu cea mai mare economie, căci statul nu acordă decît 11 000—15 000 de lei pe an şi ne obligă să-i furni pentru această sumă, aproape 30 000 de doze de ser.

Roux, Martin, Crouveilhier, Belfanti, dar mai Krause şi colaboratorii săi, au căutat substanţe active exis în ser, în afară de antitoxine.

Unii autori afirmă într-adevăr, că au găsit astfel de substa pe cînd cercetările altora nu au avut rezultat pozitiv.

Totuşi, trebuie să presupunem existenţa unor astfel de subst eficace în ser, deoarece altfel, nu s-ar putea explica, la unele anim efectul unui ser sărac în antitoxine, care poate fi mai eficace c un ser conţinînd o cantiate mult superioară de antitoxine.

într-adevăr, Krause şi Schwoner au arătat că la anim lor, un ser antitoxic slab s-a arătat mai eficace decît un ser mai ternic, totuşi aceste cercetări au fost contestate.

Se spunea mai ales că, dacă se injectează animalele în sau peritoneu, ne putem convinge că este un raport direct între nitate şi cantitatea de unităţi antitoxice.

Mi se pare că această obiecţiune nu este întemeiată, căci to în aceste cazuri de injecţii intravenoase, Krause şi elevii să obţinut rezultate contrarii. Dar, chiar dacă rezultatele lui Krause raporta numai la injecţiile subcutanate, ar trebui să ţinem seam ele, din moment ce ele dovedesc că, prin acest procedeu, 70 de un vindecă animalul mai bine decît 600 de unităţi. Krause ex acest rezultat paradoxal, presupunînd că unităţile antitoxice n totdeauna aceeaşi valoare şi că există unităţi mai avide pentru to difterică şi altele mai puţin avide.

S-a stabilit şi un alt fapt, care intervine în vindecarea dif şi anume, fagocitoza. Astfel, mai mulţi autori au descoperit că o titate prea mare de unităţi împiedică fagocitoza.

Nici prezenţa microbului difteriei nu trebuie considerată fără portanţă în vindecarea maladiei.

Înainte de descoperirea mea a prezenţei bacililor differi organele interne, se putea face abstracţie de microb, dar din mo ce am dovedit că acest microb se găseşte în ganglionii pulmo

splină etc, trebuie să căutăm să distrugem nu numai toxina, dar, în acelaşi timp, microbii care invadează organismul.

Din nenorocire, pînă în prezent, cercetările noastre, ca şi acelea ale altor savanţi, n-au fost încurajatoare în această direcţie. Am obţinut substanţe bactericide, dar avînd o acţiune prea slabă pentru a omorî bacilii care se găsesc în profunzimea organismului. Trebuie deci să renunţăm pentru moment la descoperirea unor astfel de substanţe active, care există fără îndoială, în serul nostru.

Deci, efectul se explică în cazuri foarte grave, care rezistă la tratamentul cu 30 000—60 000 de unităţi antitoxice şi care se vindecă prin doze de 10 000—25 000 de unităţi conţinute într-o mare cantitate de ser, printr-o substanţă necunoscută (x), a serului nostru.

Astfel, doctorul M a r i n e s c u a vindecat cazuri disperate prin injecţia de 10—25 doze, adică prin 300 cc de ser, în timp ce astfel de cazuri rezistă la injecţii de 60 000 de unităţi, conţinute în 30—60 cc ser. Este foarte probabil că în aceste cazuri, decisivă este cantitatea de ser. Se poate trage concluzia din aceste experienţe că, chiar o cantitate mică de unităţi, dar conţinută într-o cantitate mare de ser, poate fi mai eficace decît o cantitate mare de unităţi, într-o cantitate mică de ser.

Aceste experienţe au avut şi un alt rezultat important, demonstrînd că se poate injecta copiilor o cantitate mare de ser, fără neajunsuri. Se bănuia într-adevăr, înaintea acestor experienţe, că dozele mai mari de ser sînt mai vătămătoare decît cantităţile mici. Dar rezultatele statistice din ultimii ani au arătat că, cu toată administrarea de cantităţi sporite de antitoxine conţinute în cantităţi mici de ser, mortalitatea difteriei a devenit mai mare, de asemenea şi numărul cazurilor de maladie serică. Rezultă din aceasta că marile doze de antitoxină nu sînt mai eficace decît dozele mijlocii şi că micile cantităţi de ser produc de asemenea maladia serică. Experienţele noastre personale au ajuns la aceleaşi rezultate. Am constatat că 5 cc ele ser au produs uneori această uşoară maladie, pe cînd adesea, injectarea a 300 cc ser antidifteric, antitetanic sau antistreptococic nu a fost urmată de această complicaţie. Tot astfel, E. R o u x, directorul Institutului Pasteur din Paris, declară că injectarea chiar de cantităţi mari de ser este absolut inofensivă. M a i rezultă din procedeul nostru, că antisepticele în cantitate mică pe care le conţine serul nostru sînt de asemenea inofensive. Adăugarea unui antiseptic este chiar obligatorie în Germania. Ea este cu atît mai necesară la noi, unde morva este foarte răspîndită printre cai şi se ştie că microbul morvei poate

exista în sîngele cailor în aparenţă sănătoşi. Cantitatea mic
tricrezol (0,4%) pe care o conţine serul nostru este totuşi sufic
pentru a omorî bacilul morvei.

în afară de această calitate, tricrezolul mai are şi propri
de a conserva serul, şi mai contribuie şi la vindecarea mala
întrucît eu am dovedit că 300 cc chiar de ser tricrezolat nu pr
la copii nici un efect toxic, este evident că o cantitate de 15—3
care se injectează de obicei copiilor difterici, nu poate avea o ac
vătămătoare.

Succesul nostru în tratamentul antidifteric, deşi superior
obţinut în cele mai multe ţări străine, nu este totuşi absolut
obţinut chiar în cazuri disperate rezultate excelente ; chiar în c
grave în care serul a fost aplicat 4—6 zile după manifestarea mal
am vindecat bolnavi prin aplicarea de doze mari de ser. Prin
procedeu, noi am salvat cazurile cele mai grave care, în străin
rezistă aplicării serului. Totuşi, serul rămîne neputincios fa
cazurile complicate şi mai ales faţă de unele cazuri gangre
septice şi fulgerătoare. Un alt inconvenient al serului antidifter
care l-am semnalat la Congresul Internaţional de la Paris din
«este că serul, care nu omoară microbul, produce purtători de b
care devin surse de noi infecţiuni. Această împrejurare face ca
mentul antidifteric, în loc de a stăvili epidemia, să poată con
la răspîndirea ei. Pentru a ne feri de acest inconvenient, s-a
nizat întrebuinţarea serului preventiv, care mai ales la noi,
folosit pe o scară largă, a dat execelente rezultate. Totuşi, aces
cedeu are şi el inconvenientul de a provoca, în cazuri foarte
fenomene de anafilaxie. Mai ales în Germania există teama ca
trataţi preventiv şi care puteau căpăta difteria după o scurtă
de rezistenţă, să devină sensibili la anafilaxie ; din această
•s-a renunţat chiar, în unele ţări, la aplicarea serului preventiv

Propriile mele experienţe au arătat totuşi că nici unul din
de copii injectaţi preventiv şi apoi cu doze curative nu a făcu
filaxie ; tot astfel, o mare statistică germană arată că anafila
a făcut niciodată victime printre copii. Statisticile mele arată
trivă, că în momentul cînd am încercat să restrîng întrebu
injecţiilor preventive, epidemia s-a întins imediat ; astfel că rec
din nou întrebuinţarea serului preventiv pe o scară largă.

Mi-am făcut convingerea că *numai printr-o adevărată inun*
ţării cu ser antidifteric preventiv, putem spera să stăvilim e
in mod radical

Cel mai mare inconvenient pe care îl prezintă injecţia preventivă: este că eficacitatea sa e de scurtă durată. Ar fi deci preferabil să o înlocuim printr-o adevărată vaccinare. *Am încercat deja in 1895 să găsesc o astfel de metodă de vaccinare 'inofensivă şi am reuşit Într-adevăr să dau cobailor şi iepurilor o imunitate durabilă, prin injecţia de toxină difterică contrabalansată prin antitoxină ').* Această metoda a fost chiar întrebuinţată pretutindeni în urma recomandării mele, pentru a prepara caii, în vederea preparării serului antidifteric.

Dacă nu am încercat metoda mea pentru a vaccina copiii, este din cauza acţiunii inegale pe care o posedă acest vaccin pentru diferitele specii de animale. Trebuia deci să ne temem de insuccese tocmai la copii. In ultimul timp, Behring a îndrăznit să experimenteze metoda mea, pentru a vaccina copiii contra difteriei. Se pare, într-adevăr, că a obţinut prin această metodă rezultate încurajatoare. Acest autor cunoaşte fără îndoială lucrarea mea anterioară. publicată la Academia de medicină în 1895; este deci inexact din partea sa, să afirme că descoperirea sa este absolut nouă ; tot astfel, eu nu am susţinut niciodată că amestecul de toxină ar produce un corp definitiv şi ireversibil ; în fine, este inexact că el ar fi fost primul care a constatat că un astfel de amestec, netoxic pentru cobai, poate fi toxic pentru o altă specie de animal. El arată mai ales că, pentru ca amestecul să fie inofensiv pentru maimuţe, trebuie adăugată mult mai multă antitoxină decît pentru celelalte animale.

Iată ce spun în această privinţă, în comunicarea mea la Academia de medicină în 1895, adică 8 ani înainte de comunicarea lui Behring: ,,Dacă cele două substanţe ar fi absolut paralizate, sau dacă cele două substanţe ar forma un corp chimic cu totul neutru, nu ar trebui să ne aşteptăm la vreo acţiune terapeutică sau vaccinantă a amestecului, în timp ce, presupunînd încă o acţiune a amestecului sau a corpului chimic produs în organism, poate spera să se obţină o acţiune a amestecului sub forma unei vaccinări.

Datele menţionate, care dovedesc că amestecul nu devine inofensiv şi că unirea acestor substanţe este foarte puţin stabilă, pledează pentru o astfel de presupunere".

Constat într-adevăr, că este o mare deosebire între cobai şi iepure în cea ce priveşte rezistenţa lor faţă de aceste amestecuri şi continui :

,,Aceste animale au rezistat mai bine amestecurilor unei mari

AcndlL^Tlt ... contrabalansate prin antitoxine sanguine ... Academia de Medicina din Paris, 1895, 13 august (N.A.).

cantităţi de toxină cu serul ; doi cobai au supravieţuit injecţiilor
de 2 g toxină *forte,* în timp ce iepurii nu suportă acest tratam

Prin urmare, era tocmai ceea ce afirmă acum Behring:

1. Că acest amestec nu este stabil.

2. Că amestecul aceleiaşi cantităţi de ser şi de toxină nu
inofensiv pentru diferitele specii de animale.

Totuşi, este o deosebire importantă între cercetările mele şi a
ale lui Behring, deoarece acest savant afirmă că rezistenţa
malelor în urma vaccinării durează mai mulţi ani, pe cînd e
constatat că şase luni după vaccinare, animalul nu mai rezistă
leiaşi doze de toxină la care a rezistat cîteva săptămîni după v
nare. O altă deosebire intre procedeul meu şi acela al lui Behr
este că am vaccinat animalele timp de mai multe zile consecut
doze crescînde de toxină amestecată cu antitoxină şi am o
astfel o mare rezistenţă care se menţine timp de mai multe săptă

Cît despre Behring, el obţine cu o singură vaccinare o
tenţă puternică, dar care nu durează decît puţine zile, după ca
mai rămîne decît o rezistenţă mică.

*In orice caz, acest tratament prin amestec de toxină şi an
pe care l-am descoperit eu, şi nu Behring, nu numai ca pr
dar în special pentru difterie, este capabil să producă o ac
vaccinare.*

In definitiv, trebuie să ne întrebăm dacă avem nevoie de o
de vaccinare ? Cred că da, deoarece putem spera că prin ac
vaccinare vom putea combate epidemiile în viitor cu mai mult s

Desigur, am putea inocula toţi copiii, cum îi vaccinăm
variolei, dar nu ştim dacă aceste vaccinări antidifterice nu vor
unele inconveniente, tocmai din cauza faptului că amestecul de
şi antitoxină nu este un corp stabil şi că, prin urmare, nu es
deauna şi absolut inofensiv.

Am arătat în special în 1895, nu numai că cobaii se com
în această împrejurare altfel decît iepurii, dar *că animalele sla
aceeaşi specie, pot să sucombe în urma injecţiilor, în timp c
malele robuste rezistă* şi rămîn imune timp de şase luni şi
de un an.

Tot astfel, se poate ca unii copii slabi să reziste mai pu
această vaccinare decît copiii robuşti.

Totuşi, dacă această metodă, după un studiu aprofundat, va
aplicabilă fără inconveniente la copii şi dacă va contribui
combată cu succes difteria, ceea ce este destul de probabil,

satisfacţia, institutul nostru şi noi romînii, de a fi descoperit o nouă. metodă pentru combaterea unei serii de maladii, printre care şi difteria.

Nu aş vrea să termin, fără a adăuga cu această ocazie cîteva cuvinte despre metoda pe care o întrebuinţez în cercetările mele, în scopul combaterii maladiilor infecţioase.

In timp ce mulţi autori caută să lămurească o chestiune, fără a fi bine pregătiţi pentru aceasta şi fără a poseda materialul necesar,, eu dimpotrivă, nu întreprind cercetări fără a poseda mai întîi un material abundent şi o tehnică dobîndită de mult timp.

Astfel am putut să-mi fac studiile privitoare la difterie, graţie materialului abundent ce-l posed şi tehnicii dobîndite prin prepararea serului antidifteric.

Prepararea serului antidifteric pentru institutul nostru nu este deci o problemă de cîştig ; din contră, este un sacrificiu, care nu aduce nici un avantaj bănesc.

Dl. Roux îmi scrie de curînd în această privinţă, că este imposibil să prepar cu suma de 11 000—15 000 lei, pe care guvernul nostru mi-a pus-o la dispoziţie, serul necesar pentru întreaga ţară şi că abia cu 30 000 de led am putea prepara cantitatea necesară de ser şi numai cu condiţia ca personalul ştiinţific însărcinat cu prepararea serului, să nu fie de loc retribuit pentru aceasta.

Dar fabricarea serului ne dă un alt avantaj de nepreţuit pentru ştiinţă, căci ne dă posibilitatea de a face cercetări şi descoperiri, care perfecţionează continuu mijloacele noastre de combatere a flagelului.

STUDII ASUPRA COMBATERII HOLEREI

PARTEA I

I. HOLERA IN ARMATA ROMÎNĂ DE OCUPAŢIUNE ŞI ÎN ŢA

în ziua de 19 iulie a.c, am primit invitaţia din partea Minister de Război, precum şi din partea Ministerului de Interne, de a transporta în teritoriile bulgăreşti unde se afla armata romînă, sp conlucra la combaterea holerei.

De la început am aflat că în Plevna, unde era stabilit carti general al armatei de ocupaţiune, au existat înaintea ocupării multe cazuri de holeră ; la sosirea mea însă, oraşul era indemn. carul principal al holerei era în Orhania, sediul Corpului I de arm unde au fost 907 cazuri de holeră.

Primele cazuri de holeră s-au ivit în Fernandovo, unde tru romîne au venit în contact cu populaţiunea molipsită, asemene în Vraţa, care a fost bîntuită de holeră în tot timpul iernii şi pr verii. La 7 iulie nu mai erau la Vraţa decît 6 cazuri.

In I-iul Corp de armată, care la Vraţa a fost în contact cu p laţiunea şi apoi a venit la Orhania, unde de asemenea a bîntuit înainte holera în populaţiunea civilă, în zilele de 11 şi 12 iulie ivit cîte un caz de holeră (nediagnosticat), iar în ziua de 17 s-au îmbolnăvit în Orhania 230 soldaţi. Caracteristic pentru ac epidemie, precum şi pentru holera din toată armata, este mica m litate a celor atinşi. într-adevăr, mortalitatea abia a întrecut cu toate că trupa a fost rău nutrită şi obosită prin marşurile for îngrijirea bolnavilor era insuficientă şi lipsea ajutor medical sufi Holericii erau adăpostiţi într-o cazarmă veche, unde abia se gă paturi şi medicamente. în astfel de împrejurări mortalitatea de ho

trebuia să fie de peste 50%, cum era şi în populaţiunea civilă (5700 cazuri cu 3000 morţi) ; mortalitatea menţionată de 10% (15 000 cazuri cu 1 600 morţi) nu se poate explica altfel decît presupunînd că mulţi bolnavi de alte boale uşoare au fost luaţi drept holerici.

Mulţi bolnavi erau ascunşi şi părăsiţi prin cîmpuri de porumb sub cerul liber, fără mîncare şi fără ajutor medical.

In zilele următoare, epidemia a dat înapoi, întrucît în ziua de 22 iulie nu s-au mai ivit decît 5 cazuri noi. In urma insistenţei noastre, s-au instituit ambulanţe din partea Crucii Roşii, precum şi laboratoare, dar, deşi acum bolnavii erau bine îngrijiţi, mortalitatea a rămas aproape aceeaşi.

Cu ocaziunea ^aceasta, s-a constatat din nou marea importanţă a laboratoarelor ambulante, căci unde lipseau astfel de laboratoare, s-au confundat cazuri de simplă diaree, de enterită, de dizenterie cu holera, şi s-a izolat de multe ori jumătatea batalioanelor, pentru că nu se ştia precis cît timp trebuiau ţinuţi sub observaţie bolnavii convalescenţi şi cei care au fost în contact cu bolnavii. Pe lîngă acestea, eîmpurile de izolare ameninţau să devie focare de infecţie.

Părerea acelora care au afirmat că apa n-ar fi jucat un rol important în ivirea şi propagarea boalei în armată, n-a putut fi indiferentă pentru efectul măsurilor luate.

Am putut constata că aproape toţi acei care au fost izolaţi fiindcă au fost tovarăşi de cort cu holerici au rămas sănătoşi ; din contra, mulţi din cei care ş-au îmbolnăvit, s-au contaminat scăldîndu-se în Iscar, sau fiindcă băuseră apă suspectă, nefiartă. E adevărat că mulţi neagă că ar fi băut apă nelfiartă, totuşi am constatat că numai o parte din trupă s-a supus ordinelor şi că o bună parte a băut apă nefiartă, care era destinată pentru spălarea mîinilor.

Imediat după venirea mea, am propus de urgenţă :

1) a îndepărta unităţile neinfectate de cele deja infectate ;

2) a reţine timp cît m'ai îndelungat bolnavii în lazaretele din Bulgaria ;

3) a începe demobilizarea cît de curînd şi începînd cu trupele indemne, evitînd în drumul lor contactul cu trupe sau localităţi infectate.

Din nefericire, aceste propuneri nu puteau fi admise.

In modul acesta, în cîteva zile toate unităţile Corpului I de armată au fost infectate şi holera, prin intermediul bolnavilor, al efectelor şi al purtătorilor de microbi, a fost transportată în ţară. Influenţa pe care a avut-o vaccinarea asupra mersului boalei la această epocă

este greu de apreciat, deoarece pe de o parte, chiar înainte de într buinţarea ei, epidemia a început să scadă de la sine, şi pe de al parte, fiindcă mai multe unităţi vaccinate s-au îmbolnăvit şi au ră pîndit boala.

Vom reveni mai departe asupra vaccinării.

Corpul II de armată s-a infectat la Fernandovo şi se găsea Lucoviţa, unde am găsit 260 cazuri cu 44 morţi.

Corpul IV de armată avea la sosirea mea 80 cazuri, cu 25 mo în spitalul de la Geroviţa ; la Blaniţa (Corpul IV de armată) au f 8 cazuri mortale, iar la Stajnetin erau 305 cazuri cu 49 morţi.

Al III-lea Corp de armată, cu toate că era în contact cu celelal fără să fi fost vaccinat, totuşi rămăsese indemn la această dată, cînd Divizia independentă de cavalerie, care s-a contaminat la F nandovo şi se găsea la Etropole, era contaminată.

încă în timpul şederii mele la Orhania, s-a infectat trupa care ocupat defileul Iscarului.

Nu voi intra în amănuntele combaterii holerei în armata din B garia, şi mă voi mărgini a vorbi de holera care s-a ivit în Romîn *o* dată cu întoarcerea cărăuşilor. La sosirea mea, coloana cărăuşil care mergea din interiorul ţării pînă în vecinătatea Sofiei, nu a f supraveghiată nici de serviciul sanitar al armatei, nici de cel civ

Abia după ce s-au ivit cîteva cazuri de holeră printre cărăuşi, început a se lua măsuri, şi anume, s-a înjghebat o carantină ch pe şosea, în apropierea podului peste Dunăre ; carantină nesupra ghiată, care nu împiedica nici contactul, nici aglomerarea. Efe acestor stări de lucruri a fost că după începerea demobilizării s infectat o mulţime de locuri prin intermediul cărăuşilor.

Demobilizarea, aşa cum s-a făcut, fără a se avea în vedere s turile înşirate mai sus, trebuia fatalmente să dea naştere la pro garea infecţiunii la populaţia ţării; mai cu seamă recomandarea m ca să se demobilizeze întîi trupele neinfectate şi să se păzească orice contact cu trupele şi cu locurile infectate, ar fi scăpat desi multă lume de holeră ; însă, din contră, s-au introdus holerici în ţ şi s-au instituit carantine şi lazarete insuficient păzite şi izolate, s-au eliberat în mai multe puncte trupele insuficient dezinfectate vaccinate ; apoi ca urmare, trupele în timpul marşului se contami de la purtătorii de bacili, de la efecte infectate sau din apa infecta

Propagarea flagelului, atît în interiorul taberelor, cît şi înt mulţime de localităţi, s-a făcut şi prin intermediul rudelor soldaţi care vizitau pe aceştia şi luau cu ei diferite obiecte, dar mai

rufe murdare pentru spălat ; în special însă, chiar prin contactul soldaţilor care, infectaţi fiind, se întorceau acasă.

Infectarea ţării de către armată, dovedeşte în mod lămurit că ori dezinfectarea trupelor infectate, ori carantina, ori căutarea şi izolarea purtătorilor, nu s-a făcut în mod suficient şi că nici vaccinarea n-a avut în multe cazuri efectul dorit.

Cînd însă am informat pe cei în drept de starea lucrurilor şi cînd m-am pus la dispoziţie pentru combaterea holerei în ţară, sfaturile mele nu au fost ascultate, aşa încît am fost nevoit să-mi restrîng activitatea la prepararea cantităţilor mari de vaccin şi în a organiza un laborator pentru diagnoza repede a holerei şi a purtătorilor, şi pentru examinarea apei.

în ţară, eficacitatea mijloacelor de combatere a holerei în diferitele regiuni depindea de activitatea şi competenţa medicului respectiv însărcinat cu combaterea. Acolo unde în primul rînd chestiunea apei a fost neglijată, iar izolarea şi vaccinările populaţiei se făceau în mod insuficient, acolo epidemia progresa şi se întindea.

Mie personal, în urma insistenţelor repetate ale mele şi ale Consiliului sanitar, abia mi s-a dat voie de a face cîteva călătorii în scop de a studia mersul holerei. Am conlucrat însă cu d-1 Director general al Serviciului sanitar, cu d-1 Medic şef al Capitalei şi cu^ Consiliul sanitar superior, la stingerea epidemiei.

II. VACCINAREA

Cu toate că vaccinarea după procedeul lui Haffkin dăduse în India rezultate bune, totuşi s-a ezitat a se întrebuinţa în alte locuri, din cauza pericolului la care ar fi putut expune o vaccinare de material virulent, aşa cum este indicat în procedeul lui Haffkin.

Asemenea nici metoda lui Kolle (1892), de altfel inofensivă şi simplă, nu a fost suficient încercată, cu toate că experienţele lui Kolle arătaseră că atît animalele, cît şi oamenii vaccinaţi cu vaccinul său, prezentau o înmulţire a anticorpilor, chiar cîteva zile după vaccinare.

Abia în 1902, metoda lui Kolle a fost întrebuinţată pe o scară mai întinsă de către Murata cu ocazia epidemiei de holeră din Japonia? cu această ocaziune se vaccinase, imediat după începerea epidemiei, numai regiunea Hiozo, totuşi epidemia a persistat pînă la sfîrşitul lui decembrie cu 1299 cazuri şi 902 morţi (73,3%). La început, vaccinarea se făcea cu 1 cc = 2 mg de microbi şi numai în septembrie s-a ridicat doza la 2 cc = 4 mg microbi ; însă epidemia

a făcut tocmai în septembrie cele mai multe victime, aşa că vacc narea nu împiedicase de fel întinderea flagelului.

Cu toate acestea, Murata a susţinut că vaccinarea a fo efics'ce, considerînd că mortalitatea a fost mai mare între cei neva cinaţi şi că cei vaccinaţi făceau forme mai uşoare decît cei dintî totuşi mortalitatea la cei vaccinaţi a fost de 42,5%.

Autorul mai insistă asupra faptului că dintre cei vaccinaţi 2 cc, nici unul nu s-a îmbolnăvit. Desigur că pentru o mai mare co vingere, ar fi trebuit să ni se indice şi numărul celor vaccinaţi.

Din expunerea lui Murata, rezultă că numai o mică pa (a 10—20-a parte) din populaţie a fost vaccinată. Datele de mai s sînt puţin doveditoare, în schimb însă, cîteva observaţiuni, în c se vede cum în diferite grupe de lucrători şi în multe familii, în ca numai o parte din membri au fost vaccinaţi, toţi cei va'ccinaţi scăpat de infecţiune, pe cînd din cei nevaccinaţi numai o m parte, sînt destul de doveditoare.

Au trecut 16 ani de la lucrările lui Kolle, fără ca vacci său să fi intrat în mod obligator în practica combaterii holerii, a încît credem foarte important a releva cu preciziune rezultatele v cinărilor făcute cu ocaziunea epidemiei în România.

Vom începe prin a da cîteva cifre :

în armata romînă s-au injectat aproximativ 200 000 de oam din nefericire însă, vaccinul era diluat în parte, încît 1 cc conţi mai puţin de 2 mg de bacili şi nu s-a injectat la început, în m cazuri, decît 1 cc, iar mai tîrziu 2V2 cc, deci un vaccinat, de m ori, nu primea deodată 4 mg de bacili

') Afirmarea mea că vaccinul era în parte prea slab, o bazez pe probele pri chiar de către persoana care prepara vaccinul pentru armată. Chiar dînsa a să se convingă că serul nostru, preparat exact diipă Kolle, este mai concen Asemenea şi tot personalul care prepara vaccin la institutul nostru, a făcut ace constatare, şi am putut anume stabili că serul nostru era mai mult decît de 2 mai concentrat, decît celălalt vaccin.

Si noi am preparat vaccin pentru armată într-o concentraţiune sufici dar în cantitate prea mică ? în total am preparat pentru armată 60 000 de do nu ştim unde au fost întrebuinţate. Din contră, am preparat cantităţi maori de va pentru populaţiunea civilă.

Pe nedrept se formalizau unele persoane din cauza acestor constatăr totul obiective, căci la începutul campaniei, chestiunea eficacităţii vaccinulu era bine lămurită şi se puteau face foarte bine încercări cu vaccinuri de o centraţiune -diferită. Deci dacă un vaccin era mai slab decît acel întrebuinţa Kolle, aceasta nu era o greşală, căci şi vaccinul preparat la Institutul Pasteu Paris, îşi care a servit de model color care an preparat vaccinul pentru armată de asemenea mai diluat. Numai după ce s-a constatat că vaccinul n-a împie îmbolnăvirea ulterioară a unor unităţi, s-a putut conchide că cauza apariţiei la cei vaccinaţi poate să fi fost slăbiciunea vaccinului. Această părere era spri şi pe faptul că în populaţia civilă, vaccinarea repetată şi cu vaccin mai conce dă rezultate superioare.

în urma insucceselor vaccinului la început — de altfel parţiale — la un moment dat, corpul medical nu mai recomanda cu atîta insistenţă vaccinarea.

Mai tîrziu, am reuşit printr-o tehnică specială să prepar în timp foarte scurt cantităţi mari de vaccin concentrat şi prin aceasta am putut purcede cu cantităţi suficiente şi bine controlate, la vaccinarea populaţiei civile.

Noi am preparat vreo 2 000 000 cc de vaccin ; cu acestea şi cu cantităţile mari ' preparate aiurea, am vaccinat populaţia civilă. Deoarece aceste cantităţi trebuiau preparate în timp foarte scurt, am procedat la prepararea vaccinului în sticle mari, la început de un litru, în urmă de **5** litri, sticle care rezistau la căldură.

Am întrebuinţat ca medii în acest scop, agar alcalin 3'°/o amestecat cu gelatină 1%, pe care le-am introdus în sticle şi prin învîrtirea sticlelor sub robinetul de apă, am putut obţine un strat subţire de agar la suprafaţa internă a sticlei ; în urmă, am turnat în sticlă puţină cultură de bacili făcută în bulion şi am procedat la fel, spre a prelinge cu aceasta, toată suprafaţa agarului, apoi am pus sticlele la termostat timp de 22 ceasuri ; după acest timp, puteam obţine din fiecare sticlă de un litru 30 g de vaccin cu 2 mg pe 1 cc. Gradul tulburării (precum în unele cazuri şi numărarea bacililor după procedeul lui Wright) ne-a permis să apreciem puterea vaccinului.

Noi făceam două injecţiuni în regiunea pectorală la intervale de 6—8 zile. De o importanţă mare mi s-a părut selecţionarea culturilor ; am preparat vaccinul, pe de o parte din culturi trimise de prof. Kolle, iar pe de alta din culturi, pe care le-am examinat prealabil, în modul următor : întîi am cercetat gradul de reacţiune pe care-l produceau la om diferitele tulpine şi am eliminat pe acelea care produceau la cîte 2 persoane reacţiuni locale mari sau reacţiune generală ; astfel m-am putut convinge că unele culturi conţineau substanţe care produceau reacţiuni mai puternice decît altele.

Afară de aceasta, în colaborare cu d-şoara E. Ionescu, am mai încercat un alt mijloc pentru a face o selecţiune între diferitele tulpine ; în acest scop am făcut la o serie de persoane cîte două injecţiuni cu diferite tulpine, am examinat sîngele celor inoculaţi în ceea ce priveşte puterea antitoxică prin injecţiunea sîngelui lor la cobai, care au fost în acelaşi timp injectaţi cu doza mortală de bacili ai holerei.

în acest mod am putut constata că unele culturi dădeau naştere la o cantitate mai mare de anticorpi decît altele şi posedăm acum

3 feluri de tulpine, care produc o cantitate mare de anticorpi putem numi deci vaccinurile cu atare tulpine, *vaccinuri selecţionat* Vom continua aceste cercetări.

Am putut constata că din zeci de mii de inoculaţi, s-au îmbo năvit cam 1—2 la mie din cei inoculaţi o singură dată cu pes 4 mg de bacili ; neapărat că acolo unde epidemia de holeră era grav s-au găsit mai multe îmbolnăviri între cei inoculaţi o singură dată din contra, în regiunile necontaminate sau uşor contaminate, natur că nici cei inoculaţi o singură dată nu s-au îmbolnăvit.

Persoanele care au cerut să fie inoculate, au fost persoane int ligente, care luau toate măsurile necesare pentru a nu se infect In Bucureşti, unde s-au injectat aproximativ 6000 de persoan majoritatea erau din acelea care şi fără de inoculaţiuni, prin star lor socială, erau la adăpostul infecţiunii ; din contră, acele persoa care erau ameninţate, ca spălătorese, bucătărese etc, nu s-au pr zentat decît în mod excepţional la injecţii.

Deci, pentru a aprecia rezultatele injecţiilor, trebuie judeca statisticile amănunţite şi nu statisticile generale.

III. CÎTEVA DATE DESPRE EFICACITATEA VACCINAŢIUNILOR

De la început s-a putut constata că rezultatele vaccinării în arma nu au fost întotdeauna satisfăcătoare : 1) Aşa dl. colonel dr. Const tinescu a observat la Alexandria 30 cazuri de holeră cu 11 caz mortale, la soldaţi care au fost vaccinaţi de 2 ori cu 3 săptăm înainte. 2) Dl. general dr. Frangulea a observat în spitalul din B soviţa următoarele cazuri : din Regimentul 13 infanterie a avut 25 b navi cu 7 cazuri mortale, din care 19 fuseseră vaccinaţi •, din Re mentul 37 infanterie a avut 37 de bolnavi cu 7 morţi, din care 35 fost vaccinaţi. în total au fost 638 cazuri de holeră cu 157 morţi, din care cea mai mare parte fuseseră vaccinaţi. 3) La Etropole în gimentul 8 artilerie, s-au îmbolnăvit a doua zi după inoculaţie m soldaţi ; după aceasta s-a oprit epidemia, pentru a reapare din nou cei vaccinaţi (o dată), peste 2—3 săptămîni (Manoleseu). 4) Vom vedea că un număr mare de soldaţi s-au îmbolnăvit după întoarce lor în ţară, deşi erau vaccinaţi. 5) Pe de altă parte chiar la încep campaniei, mai multe unităţi vaccinate au arătat în urmă o m rezistenţă împotriva infecţiunii ; aceste diferenţe, după părerea m depind de faptul că multe unităţi nu au putut fi vaccinate decît nu

o dată şi cu cantităţi mici de vaccin, pe cînd altele au primit două sau trei injecţiuni şi o cantitate mare de vaccin, şi în fine că vaccinul întrebuinţat nu era întotdeauna de aceeaşi eficacitate.

Şi în populaţia civilă s-a *constatat că jnoculaţia făcută o singură dată, chiar cu 4 \mg şi mai mult, a fost mai puţin eficace decît inoculaţiunile repetate ; aici însă s-au ivit cazuri de boală de obicei numai î—2 zile după vaccinare.*

1. Astfel în Ştefăneşti, din populaţia civilă de 2230 de locuitori, s-au îmbolnăvit a doua zi după vaccinare 3 indivizi care au dat 2 morţi (d-nii dr. Smîdu şi Alexandrescu).

2. **In** Slobozia, din 2700 de vaccinaţi, s-a ivit în a 5-a zi un singur caz după prima injectare, care s-a însănătoşit după 7 zile.

3. în Zimnicea, din 4082 de inoculaţi s-au îmbolnăvit 4 persoane, două zile după prima vaccinare urmate la 3 zile de vindecare (dl. dr. Glineanu).

4. în Bucureşti, la Ciurel, s-au îmbolnăvit din 200 persoane vaccinate o singură dată, 2 persoane, la 2 zile după prima inoculaţie (dl. dr. Orleanu).

5. La Nanovu (Teleorman), printre 821 vaccinaţi, s-au ivit, după 7, 8 şi 25 zile de la prima inoculaţie cu 4 mg de bacili, 3 cazuri, dintre care unul mortal.

6. în 7 sate apropiate din Teleorman, unde s-au făcut 8000 de vaccinări, s-au ivit 2 cazuri după 2—5 zile de la inoculare, la cei inoculaţi o singură dată (dr. Bauling).

7. **în** Buzescu (Teleorman) printre 1800 vaccinaţi o dată, s-au îmbolnăvit 4, la 1—2 zile după vaccinare, care s-au vindecat; la Benciuleşti printre 1700 vaccinaţi de 2 ori, nici o îmbolnăvire (Matas).

8. Teleorman (dr. Beca), 4529 vaccinări, pînă a 5-a zi s-au ivit la cel vaccinaţi 15 cazuri după prima vaccinare, dintre care au murit 6.

9.= La Crăciuneştii de jos s-au inoculat 3000 de oameni, iar după aceasta s-au îmbolnăvit în ziua următoare, 6 persoane.

10. în judeţul Dolj, dintre 51 286 vaccinaţi o dată, s-au îmbolnăvit 20, în primele zile după vaccinare. Fiind în acest judeţ 1574 cazuri de holeră, valoarea vaccinului e dovedită prin aceste cifre (dr. L a u g i e r).

11. în judeţul Brăila cu 244 cazuri de holeră s-au făcut 36 000 vaccinări, din care 7357 de două ori. Din cei vaccinaţi o dată, 3 s-au îmbolnăvit după 1—3 zile.

Trebuie să mai menţionăm că cei vaccinaţi o dată, cu o do foarte mare (8—15 mg) au fost mai bine apăraţi decît cei vaccina cu o doză mică (4 mg).

Astfel în Peretu s-a inoculat populaţia la începutul epidemiei 5—8 cc vaccin (a 2 mg pe cc) fără ca să producă fenomene grave ; s- observat însă dureri mai mari şi tulburări nervoase mai pronunţa şi prelungite, dar în schimb nu s-a mai ivit decît un singur caz la individ vaccinat cu 5 cc (dr. Glineanu),

în alte cazuri, dintr-un număr de 2000, la care s-au injectat o si gură dată 2—3 cc (5 mg de bacili), s-a ivit totuşi o îmbolnăvire du 14 zile.

Prin aceste fapte, am putut ajunge la concluzia că, contrar păre lui M u r a t a, o *singură injecţie, chiar cu doză de peste 4 mg bacili, nu este suficientă pentru a păzi organismul în mod sigur,* şi că această doză, încă se ivesc, mai cu seamă 1—2 zile după vaccina cazuri de holeră între cei vaccinaţi, adeseori chiar mortale ? acest din urmă mai ales, cînd boala se iveşte mai tîrziu după inoculaţie.

Deci, nici părerea lui Murata după, care cazurile ivite î vaccinaţi ar evolua în mod mai benign, nu o putem admite decît mare rezervă.

Cum s-au comportat însă cei injectaţi şi a doua oară cu 3—4 de vaccin, după 6 zile de la prima ? **în** urma celei de a 2-a injec unii au reacţionat mai tare, alţii la fel, iar alţii mai puţin decît d prima.

în armată, nici acest procedeu n-a dat la început rezultate sigu Cîteva exemple dovedesc aceasta.

1) în judeţul Ialomiţa am găsit, în mai multe spitale de holer rezervişti bolnavi care au fost de 2 ori vaccinaţi în armată.

2) **In** lazaretul de la Zimnicea erau numeroşi holerici între s daţii care fuseseră inoculaţi în Bulgaria de 2 ori şi de la soldaţii lazaret s-a infectat populaţia Zimnicei (dr. Glineanu).

3) în mai multe localităţi din Teleorman s-au îmbolnăvit soldaţi c au fost inoculaţi de 2 ori (dr. Glineanu).

4) în Alexandria s-a îmbolnăvit un soldat care a fost de 2 inoculat, după ce de 5 zile se stinsese epidemia (dr. Vasiliu).

5) în Prahova (dr. Nicolau), holera s-a ivit la un bolnav c fusese cu o săptămînă înainte inoculat de 3 ori la Zimnicea (15 tombrie).

6) în Bucureşti chiar, s-au îmbolnăvit în mai multe puncte

7) în Viişoara, soldaţi de 2 ori inoculaţi au infectat familiile lor (dr. Orleanu).

8) Axintele a fost în mai multe rînduri infectat, cînd prin femei venind în contact cu bărbaţii lor rezervişti, cînd de soldaţi de 2 ori inoculaţi.

9) Graşi, idem.

Altfel s-a comportat populaţia civilă injectată de 2 ori cu cantităţi mari de bacili. Anume :

1) în judeţul Olt s-au inoculat 28 000 de persoane, în cea mai mare parte de 2 ori, şi din acestea numai o femeie slabă şi bătrînă s-a îmbolnăvit după 14 zile de la a 2-a injecţie.

2) în Bucureşti (5000 de persoane) s-au ivit cazuri particulare ? în 2 cazuri, persoanele inoculate de 2 ori au avut după 1—2 săptămîni o diaree uşoară ; după o zi, diareea a trecut; în scaunele diareice s-au găsit vibrioni, mai tîrziu însă nu s-au mai găsit. în ambele cazuri, persoanele au fost cu 1—2 zile înainte de îmbolnăvire în contact intim cu soldaţi bolnavi. Rezultă că cei inoculaţi de 2 ori se pot infecta, însă nu îmbolnăvi (dr. Orleanu).

3) Teleorman. Din toţi cei inoculaţi de 2 ori, au apărut 3 cazuri de holeră la 12—48 ore după a 2-a inoculare. Din contră, într-o singură comună, Călineşti, printre cei vaccinaţi o dată, s-au îmbolnăvit 25, 1—2 zile după vaccinare, fără nici un deces.

4) La Ştefăneşti, din 2000 inoculaţi de 2 ori, a apărut un singur caz a 2-a zi, din cei inoculaţi de 2 ori (dr. Smîdu).

5) Atîrnaţi (Teleorman). Din 2000 inoculaţi de 2 ori, nu s-a îmbolnăvit nici unul : din cei vaccinaţi o dată s-au îmbolnăvit 7, din cei neinoculaţi s-au îmbolnăvit 8. Majoritatea populaţiei a fost inoculată.

6) Slobozia, aproape 4000 de inoculaţi de 2 ori, nici o îmbolnăvire printre aceştia.

7) într-un focar puternic de epidemie din Teleorman, s-au făcut 2000 de inoculări de 2 ori. Nici un caz de îmbolnăvire. în Păroşi nu erau decît 5 persoane neinoculate ; din aceştia s-au îmbolnăvit 3.

8) într-un cartier ţigănesc din Giurgiu s-a inoculat populaţia de 2 ori ; nu s-a ivit nici un caz de holeră.

9) Dracea (Teleorman) : 5000 de inoculaţi de 2 ori, nici un caz de holeră între cei inoculaţi. într-o familie, s-a găsit că părinţii care n-au fost inoculaţi au sucombat de holeră, pe cînd copiii inoculaţi nu s-au îmbolnăvit, iar din copiii acestora din urmă, unul singur, care nu a fost inoculat, a murit (dr. Glineanu).

10) Crăciunenii de jos (focar întins). Din 3000 de inoculaţi, nu s-a îmbolnăvit nici unul.

11) Zimnicea : 612 inoculaţi de 2 ori. Nici un caz.

12) Drăgăneşti, unde am fost în 19 septembrie, 90 de cazuri boală; după inoculaţie repetată, nu s-a mai ivit nici un caz.

13) în judeţul Dolj, printre 48 300 de vaccinaţi de 2 ori, s-au i numai 2 cazuri uşoare de holeră (dr. Laugier).

14) în judeţul Brăila, printre 7357 vaccinaţi de 2 ori, nici o îmb năvire (dr. Iorgandopol). Aici vaccinările repetate au dat deci cele n bune rezultate.

PAKTEA II

I. CERCETĂRI CU SCOPUL DE A PERFECŢIONA VACCINUL ANTIHOLERIC

întrebuinţînd şi cu ocazia epidemiei de holeră vastul material care dispunem, nu numai pentru prepararea vaccinului şi pentru di nosticul boalei, ci pentru lucrări ştiinţifice în vederea perfecţion combaterii ei, am căutat să perfecţionăm şi vaccinul antiholeric metoda de diagnosticare repede a holerei. Mă bazam pentru aceasta, următoarele observaţiuni :

1) Că de multe ori un vaccin chiar slab, adică conţinînd pu vibrioni de orice origine, produce la persoane sensibile o reacţiune mare şi chiar alarmantă, pe cînd un anume vaccin, chiar mai conc trat, nu produce sau produce mult mai rar atare accidente. Mai seamă la vaccinuri polivalente, adică produse dintr-un amestec multe tulpini de diferite origini, am observat atare reacţiuni mai lente, dar care trec peste cîteva zile.

M-am întrebat deci, dacă nu se poate ca una sau alta din tu nile amestecate să fie mai toxică decît cealaltă.

într-adevăr, un vaccin, cum este spre exemplu acela al lui K produs cu puţine tulpini, provoacă o reacţiune mai mică, fără să pentru aceasta mai slab decît un vaccin care produce reacţiuni mari.

Nu este deci din cauza unei mari acţiuni vaccinante că unele va nuri produc reacţiuni neplăcute.

Pentru a lămuri această chestiune, am luat 7 tulpini diferi le-am injectat separat (la 23 august) la o serie de persoane. Am persoane tinere, de acelaşi sex, şi am observat care din ele au ţiuni mai mari. Am găsit că în adevăr, o fată vaccinată cu o a

tulpină (L. Turc din Bulgaria) a avut o reacţiune mai mare, nelinişte, dureri şi roşeaţă mai mare, vărsături, a 2-a zi după injecţie.

Şi cealaltă fată, injectată cu acelaşi vaccin, avea o reacţie mai mare decît de obicei, însă nu mai mare decît o altă femeie vaccinată cu o tulpină din vaccinul nostru.

Sînt deci unele tulpine care dau o reacţie mai mare decît altele. Neapărat că această experienţă va trebui repetată şi aplicată la selecţionarea vaccinului.

O altă chestiune mai importantă este de a se şti dacă diferitele tulpini au aceeaşi putere vaccinantă sau imunizantă.

Pentru acest scop am chibzuit următoarea experienţă : am stabilit mai înainte de toate doza mortală a unei culturi pentru cobai, apoi cantitatea de ser a unui om sănătos, care neutralizează această doză. Apoi am luat serul oamenilor vaccinaţi a 6-a zi după vaccinare, adică cu ocazia revaccinării, şi am căutat ce doză din acest sînge (ser) neutralizează doza mortală de cultură. Prin aceasta am constatat nu numai ce a constatat mai înainte Kolle, adică prezenţa în sîngele vaccinatului, la această epocă, a unei cantităţi mai mari de anticorpi împotriva holerei, dar am mai stabilit că sînt tulpini care dau o rezistenţă mai mare organismului, decît altele.

D-şoara E. Ionescu a repetat această experienţă după planul întocmit împreună, şi a găsit rezultatul reprodus în tabelul nr. 1 care conţine şi data şi numele persoanelor pe care s-a experimentat.

Din această experienţă rezultă :

1. Că doza mortală de cultură care a servit pentru experienţa noastră este pentru cobai 0,99 cc.

Sîngele luat de la M. I., vaccinată la 8 septembrie, 6 zile după vaccinare, s-a injectat la 2 cobai şi a neutralizat toxicitatea culturii în mod foarte energic. Cobaiul injectat cu un amestec de 0,1 ser+0,99 cultură neutralizează cu totul efectul culturii, căci cobaiul rămîne în viaţă. Chiar adaosul de 0,003 ser la doza mortală, face ca cobaiul să nu moară decît după 17 zile.

Din contră, alte 4 surse de vaccin nu au produs la omul vaccinat, 6 zile după injecţie, decît puţini anticorpi, adică nici 0,3 din sîngele lor nu era în stare să împiedice moartea cobailor, după injecţie de 0,3 ser+0,99 cultură.

De aici, reiese că într-adevăr sînt tulpini care produc un vaccin mult mai eficace decît altele, deoarece produc în sîngele vaccinatului substanţe foarte eficace în contra intoxicaţiei holerice, pe cînd alte tulpini nu produc decît puţine substanţe de acest fel.

Tabelul nr. 1

Tulpina de holeră întrebuinţată pentru vaccin	Numele bolnavilor injectaţi în serv. prof. Nanu Muscel	Ziua vaccinării şi cantitatea de vaccin	Revaccinare	Ziua luării de sînge după vaccinare	Ziua luării de sînge după revaccinare	Injecţie l [cobai cu sîn după vacc nare + D.
1. Com. Axintele (Ialomiţa)	Mimi Ionescu 22 ani	8 sept. $1^1/_2$ cc	—	14 sept. (după 6 zile)	—	{20 sept. {20 sept
2. Feteşti	Joia Rădulescu 17 ani	8 sept. $1^1/_2$ cc	—	14 sept.	—	{20 sept {20 sept
3. Circ. Afumaţi	Mihai Petre	15 sept. $1^1/_2$ cc	—	21 sept.	—	{29 sept {29 sept
4. Prahova	Ştefan Alecu	20 sept. 2 cc	26 sept. 3 cc	26 sept.	1 oct.	{29 sept {29 sept
5. Tulpină din vaccin	Cîmpeanu Vasile	20 sept. 2 cc	26 sept. 3 cc	26 sept.	1 oct.	{29 sep {29 sep
6. Feteşti	Felix Bozec	20 sept. 2 cc	—	26 sept.	—	{29 sep {29 sep

2. D-şoara Ionescu a luat în două cazuri a doua oară sî de la vaccinaţi şi a examinat sîngele 6 zile după a 2-a vaccin După prima vaccinare sîngele vaccinaţilor conţine puţini anticorpi, a 2-a vaccinare, cantitatea de anticorpi a augmentat, într-un caz î în proporţii mici. Numai la una din aceste persoane, C. V., inj de 0,003 sînge cu 0,99 cultură a întîrziat moartea cobaiului cu 12

3. Am adăugat deci cele două tulpini, care au produs o imun tare din cele 6, şi anume Axintele şi Feteşti, la vaccinul nostru, turînd celelalte 4 tulpini, care aveau o putere imunizantă prea s

Astfel vaccinul nostru nu este numai polivalent, adică un am de multe tulpini nealese de vibrioni, ci este un vaccin de selecţiun care în viitor nu vom admite decît tulpini cu o valoarea mare in zantă. Căutăm să perfecţionăm selecţiunea vaccinului nostru şi să minăm tulpinile care produc o mare reacţiune neplăcută în vaccinării. Acest lucru este destul de important, căci multă lume r a 2-a injecţiune — atît de importantă, cum am văzut, pentru o i zare completă — dacă prima injecţiune a produs inconveniente mari (febră, reacţiune locală mare, dureri, deranjări gastroi nale etc).

Regretăm că rezultatele amintite n-au fost obţinute decît sfîrşitul campaniei antiholerice, astfel încît nu am putut încă e

Tabelul nr. 2

Greutatea cobailor	Cantitatea de cultură şi ser injectate la cobai	Moartea cobailor	Rezultate	Injecţie la cobai cu ser luat după revaccinare I cultura D.M.	Greutatea cobailor	Cantitatea de ser şi cultură injectate	Moartea cobailor	Rezultat
250 g	0,1 ser+0,99 cult. holer.	—	cel mai tare	—		—	—	—
260 g	0,003 ser+0,99 cult.	7 oct., după 17 zile						
210 g	0,1 ser+0,99 cult.	15 oct., după 25 zile	bun	—		—	—	—
255 g	0,003 ser+0,99 cult.	27 sept., după 7 zile						
250 g	0,003 ser+0,99 cult.	30 sept., după 1 zi	slab	—	—	—		—
245 g	0,03 ser+0,99 cult.	30 sept., după 1 zi						
200 g	0,003 ser+0,99 cult.	1 oct., după 2 zile	slab	14.X.	205 g	0,003+0,99	15.X.	cel mai slah
250 g	0,03 ser+0,99 cult.	1 oct., după 2 zile		14.X.	210 g	0,03+0,99	15.X.	
225 g	0,003 ser+0,99 cult.	30 sept., după 1 zi	slab	14.X	215 g	0,003+0,99	26.X. după 12 zile	ceva mai tare
200 g	0,03 ser+0,99 cult.	30 sept., după 1 zi		14.X.	220 g	0,3+0,99	1.XI. după 16 zile	
201 g	0,003 ser+0,99 cult.	20 oct., după 3 zile	mij-lociu			—	—	—
200 g	0,03 ser+0,99 cult.	7 oct., după 8 zile						

menta vaccinul selecţionat pe o scară mai întinsă. Neapărat că primul lucru la începerea vaccinărilor pe o scară mai întinsă, va trebui să fie perfecţionarea şi mai mare a vaccinului, printr-o selecţie repetată şi cît mai îngrijită.

Am început să aplicăm aceeaşi metodă de selecţionare şi vaccinului antitific.

II. STAŢIUNILE DE CONTROL AL DIAGNOSTICULUI BOALEI. INFECŢIA PRIN APĂ

Pe cînd la început, după cum am văzut, laboratoarele existente erau puţine şi insuficiente, s-au înfiinţat mai tîrziu în diferite localităţi infectate laboratoare bine înzestrate în număr de 15. Se prezenta

problema controlului sanitar al întregii armate care venea din Bul
precum şi a cărăuşilor

O mare parte din trupe a fost pusă în carantină de 5 zile şi v
nată, iar dejecţiunile supuse la analiza bacteriologică.

Această din urmă analiză era natural să se facă în mod su
incomplet, căci nu se putea examina un număr aşa de mare de
ţiuni în mod perfect. De fapt nici vaccinările, nici izolarea purtă
de vibrioni n-au putut împiedica introducerea epidemiei în ţară
mai mult, ţinerea pe loc a trupelor infectate, în stare mizerab
îngrămădite, fără mijloace suficiente de diagnoză, de izolare şi
fectare radicală, cu toate sforţările enorme, a putut contribui l
pîndirea ulterioară a boalei (dr. Marbe). Şi mai mult a con
pentru aceasta lipsa de disciplină, care a făcut că multe unităţi,
cotind ordinele administraţiei sanitare, au părăsit înainte de
punctele de observaţie •, uneori rudele soldaţilor au invadat
puncte sau soldaţii au intrat fără permisiune în diferite localităţi
cinate, pe care le-au infectat.

În ceea ce priveşte examenul materiilor fecale pentru diagno
holerei, cele mai multe laboratoare s-au mulţumit a însămînţa
rialul suspect într-o apă peptonată, preparată în mod mai mu
mai puţin perfect, şi după 6—24 ore să facă cercetări microsc
La această din urmă cercetare, se supuneau de obicei numai e
tele care prezentau o peliculă fină la suprafaţă.

Acest mod de cercetare dădea însă rezultate puţin sigure
apariţia peliculei în multe cazuri de holeră nu este destul de vi
şi nici cercetarea microscopică nu dă un diagnostic absolut.

Am arătat în multe cazuri că acolo unde se formase pelic
unde se dezvoltaseră vibrioni, proba prin aglutinaţiune a dat cît
un rezultat negativ, pe cînd în alte cazuri s-au găsit la micr
numai bacili drepţi, iar la însămînţări ulterioare şi la aglutinaţiu
dovedit că avem a face cu bacilii holerei.

Această metodă este deci nesigură şi prin ea se explică
multe cazuri pozitive au trecut neobservate şi multe cazuri negati
ceau ca pozitive (purtători).

Din această cauză, instrucţiunile germane zic că este
indispensabil ca pentru diagnosticul holerei să se întrebuinţeze
deauna probe de specificitate.

Am căutat deci un procedeu expeditiv şi mai sigur de diag
Întrebuinţînd şi aceste din urmă probe.

In ceea ce priveşte analiza fecalelor, am folosit deci în institutul nostru o metodă prin care am putut să facem cercetări exacte chiar pentru un material abundent.

Cu ajutorul a 2 bacteriologi, un funcţionar şi doi servitori, am reuşit să ajungem la 500—1000 analize pe zi. După 10—11 ore obţinem rezultatele, pe care în urmă le comunicăm prin telegraf sau telefon. Acest diagnostic repede era de cea mai mare importanţă, căci examenul întîrziat a produs o mare aglomerare şi o reţinere lungă a multor persoane sănătoase

Procedeul nostru este următorul :

a. Cu o ansă de platină se însămînţează materialul suspect în apă peptonată (Aq. dist. 1000, Pepton Witte, Natr. carb. 2 g, dizolvate la cald. Din această soluţie se face o diluţie de 1 : 10 apă distilată).

b. După 4 ore (termostat 34—37°), cu o ansă de platină se însămînţează din suprafaţa lichidului pe agar, în aşa fel, ca ansa să fie mai întîi introdusă în lichidul de condensaţie al agarului şi în urmă, prin linii în zig-zag, începînd de jos în sus, se însămînţează în aşa fel, că după 6 ore, se dezvoltă o cultură abundentă în care, în partea superioară a tubului se găsesc colonii izolate. Agarul se prepară în modul următor : 2% agar cu 4% soluţie de sodă caustică (procedeu german).

c. Din cultura de 6 ore, din coloniile transparente de la partea, de sus, se face un preparat microscopic, se pune cultura ce trebuie analizată într-o eprubetă mică (1 cm diametru) cu ser antiholeric în proporţie de 1 : 15 000 (serul avînd titlul de 1 : 30 000).

Lichidul trebuie să devină vizibil opalescent şi după cîteva minute, chiar fără termostat, reacţiunea devine macroscopiceşte vizibilă. Tuburile în care după acest procedeu nu s-a produs reacţiunea pozitivă, se examinează a doua oară după o şedere de 1/2 oră la termostat. Natural, cercetările trebuie continuate şi în timpul nopţii.

Cînd într-o singură zi se întîmplă să vie mai mult de 500 de probe, a trebuit să renunţăm la cercetarea microscopică imediată, ceea ce nu constituie de fapt o eroare, deoarece examenul microscopic făcut mai tîrziu a confirmat întotdeauna rezultatul aglutinării. In multe cazuri, s-a găsit sub microscop ce e drept, numai puţine bastonaşe recurbate şi care numai după rezultatul pozitiv al probei aglutinării, puteau ii considerate ca bacilii holerei.

în cazul unei mari acumulări de material, am întrebuinţat în loc de eprubete cu agar — care deveneau greu de spălat şi preparat din cauza marelui număr — sticle necolorate de vin de cîte un litru, căptu-

site cu cîte un strat de agar, în care era loc pentru aproximativ 20— linii paralele de însămînţare ; 10—20 de atare sticle pe zi erau su ciente pentru 500 sau mai multe persoane.

S-a luat dispoziţia ca atît cei suspecţi, cît şi cei purtători vibrioni, să fie cercetaţi din 5 în 5 zile, pînă la completa dispariţie vibironilor. Găsesc aceste intervale prea mari, producîndu-se p aceasta o prea mare amînare în evacuarea lazaretelor.

Deoarece m-am convins că printre suspecţii prin contact, dup radicală dezinfecţie şi duş, după trecerea a trei zile, nu mai apăr purtători de vibrioni şi* că cei îmbolnăviţi ulterior nu prezentau ba în fecale 36 ore înainte de a se îmbolnăvi, am conchis că este su cient a se controla cel mult de 2 ori cei suspecţi prin contact, în pri şi în a treia sau a patra zi după izolare. Dacă rezultatul analizei cunoaşte după 10—15 ore, a patra zi contacţii izolaţi pot fi liberaţ

Marea majoritate din purtătorii examinaţi la institutul nostru mai aveau bacili în fecale după 5 zile de la prima cercetare, şi astfel nici la cercetările ulterioare*). E deci suficient ca purtăt să fie examinaţi de două ori după găsirea bacililor, şi anume a 3-a 6-a zi, şi dacă nu se mai găsesc bacili, persoanele respective se pune în libertate la 6 zile după internare, în urma unei dezinfec radicale a corpului, a rufăriei şi a efectelor şi cu instrucţiuni sever ceea ce priveşte curăţenia mîinilor, rufelor şi dezinfecţia radical dejeeţiunilor.

într-adevăr, în foarte puţine cazuri m-am putut convinge de p bilitatea transmisiunii holerei prin purtători de vibrioni, dovediţi atare, în laboratoarele unde se lucrează exact.

Azi purtătorii de holeră sânt la modă şi dacă s-a transmis ho printr-o persoană sănătoasă, ea este considerată ca purtătoare de brioni, chiar dacă au trecut 2—3 săptămîni de la contactul acestei soane cu un bolnav de holeră.

Nu am putut în nici unul din aceste cazuri să găsesc vibr în dejecţiuni ; era deci vorba de infecţie prin efecte şi în special rufele murdare ale persoanelor respective.

Deşi Direcţiunea sanitară a prevăzut *inspecţia apelor de bă* *analiza probelor suspecte,* mulţi au refuzat a se supune acestor poziţiuni.

[1]) **Este adevărat că în alte laboratoare s-au găsit rezultate contrarii. D dovedit în mod clar că aceste laboratoare au lucrat în mod greşit, deoarece făcut. în unele laboratoare proba de specificitate. Ne vom baza deci pe rezu obţinute în laboratoarele noastre, precum şi în cele controlate de noi.**

Posed însă date numeroase care demonstrează în mod evident infecţia prin apă şi deci importanţa laboratoarelor pentru examenul apei în timpul holerei.

Astfel, s-au constatat bacilii holerei :

1. In Graşi, a fost un -centru de infecţie, unde localnicii au fost infectaţi de soldaţii care şi-au spălat rufele la o fîntînă situată în centrul localităţii. Fîntîna a fost infectată (vibrioni) şi în jurul ei s-a ivit o zonă holerică destul de mare.

2. în Olt (Drăgăneşti) la 11 septembrie s-au ivit 96 cazuri, începînd dintr-o localitate care avea o fîntînă infectată (bacilii holerei). După drenarea mlaştinii din jurul fîntînii, a încetat epidemia.

3. în Viişoara (Teleorman), au apărut primele cazuri la 19 iulie. Combaterea holerei s-a efectuat aci în mod defectuos, apa din marele lac învecinat s-a analizat, găsindu-se bacilii holerei (Vasiliu). Vaccinările s-au făcut în mod insuficient. Aci epidemia s-a menţinut pînă în octombrie cii 84 cazuri, dintre care, 41 decese.

4. In Alexandria, în unul din centrele de infecţiune (ţigănimea) a fost o fîntînă ce conţinea vibrioni (Vasiliu).

5. în Slobozia, întreaga zonă infectată (ţigănimea), s-a alimentat cu apa rîului Ialomiţa, tocmai în josul unui rîuleţ infectat cu materii fecale. Chiar la locul unde se lua apa, s-au găsit vibrionii holerei. După prohibirea din consumaţie a acestei ape, epidemia a încetat, reapărînd atunci cînd s-a ridicat această prohibiţie.

6. în Caracal, cu un mare număr de holerici şi cu o durată lungă a epidemiei, s-au găsit vibrionii holerici în 6 fîntîni (dr. Marbe), în împrejurimile cărora au existat cazuri de holeră. La aceste fîntîni s-au spălat rufele soldaţilor întorşi din Bulgaria. Chiar în fîntînă s-au găsit bucăţi de uniformă ale soldaţilor bulgari.

7. într-o fîntînă superficială a lazaretului de la Cocargeaua (Ialomiţa), lazaret instalat în localul de şcoală, s-au găsit bacilii holerici, după ce copilul învăţătorului care locuia în vecinătate a murit de holeră, infectîndu-se prin apa acelei fîntîni.

8. Olaru (Argeş). O fîntînă din zona holerică a conţinut în apa ei bacilii holerei (11 octombrie),

9. Boldu (R. Sărat). Apa fîntînii lui G. Seclu, unde au apărut cazuri de holeră, a conţinut la 6 octombrie bacilii holerei.

10. R. Sărat. Fîntîna lazaretului holeric a conţinut la 27 septembrie bacilii holerei.

11. Tot astfel fîntîna lui Const. Popa în R. Sărat, în curtea cărui s-au ivit cazuri de holeră, a conţinut vibrioni (26 septembrie).

12. în puţurile din corn. Perişaru (Brăila) s-a găsit germenul ho lerei (dr. Iorgandopol).

Este deci neîndoios că în această epidemie au fost numeroas focare datorite infecţiunii prin apă şi medici care au omis examen apei au avut decepţia să asiste la o mare întindere a epidemiei c caracter rebel în regiunile contaminate.

III. CÎTEVA DOCUMENTE DESPRE PURTĂTORII DE VIBRIONI

în focarele holerice se găsesc de multe ori persoane sănătoas care mai înainte nu au suferit de holeră sau diaree şi care prezir bacilii holerei în dejecţiunile lor. S-a afirmat de unii că aceşti bacil fi mai puţin toxici decît bacilii proveniţi de la holerici, însă consider că un holeric poate să infecteze 2 persoane, una devine a doua holerică, cealaltă purtătoare de vibrioni. Vibrionii provenind de acelaşi izvor, nu este de fel probabil că în timp de o zi vibrionii să fi schimbat astfel caracterele în intestinele purtătorului, încît să devenit inofensivi. într-adevăr, cercetări întinse au arătat că nu exi nici o diferenţă, în ce priveşte toxicitatea vibrionilor, între vibric de la holerici şi de la purtători.

Experienţele noastre au confirmat din nou acest fapt. Anu la animale puţin sensibile pentru holeră, vibrionii introduşi în intes se pot menţine cîteva zile întocmai ca la purtători, fără să-şi modi caracterul. Apoi, bacilii izolaţi de la purtători au arătat acelaşi g de aglutinare şi de toxicitate pentru cobai, ca şi vibrionii de la holer

Trebuie deci să fie o altă cauză, care face că în intestinele mu oameni, bacilii pot trăi fără a produce holera.

Această cauză este rezistenţa individuală a purtătorului. adevăr, dl. dr. Orleanu s-a putut convinge la Bucureşti, că în familie vaccinată de 2 ori, la o servitoare, care a trăit cu un so demobilizat 3 săptămîni după vaccinare, avînd o singură dată un s lichid, fără să fi fost o singură zi bolnavă, s-au găsit bacilii hol Deja a 2-a zi, femeia, nemaiavînd diaree, nu s-au mai găsit vibr în dejecţiunile sale.

Cazul acesta arată că vaccinarea a făcut ca femeia în loc căpăta holera, să devină pentru o zi purtătoare de vibrioni fără s îmbolnăvească.

Numărul purtătorilor variază după epidemii, după rezistenţa organismului, după etate, după densitatea focarului unde s-a ivit boala, şi chiar cîteodată după condiţiunile meteorologice ; se afirmă că s-ar fi înmulţit numărul purtătorilor după ploi torenţiale.

Este aproape inutil a mai adăuga că depinde mult şi de exactitatea examenului fecalelor. Acolo unde nu s-au examinat fecalele decît cu microscopul şi pe apa-pepton, examinîndu-se numai tuburile în care s-a dezvoltat o membrană fină, s-au găsit fără îndoială mai puţini purtători decît unde s-a examinat şi aglutinarea. Din contra, unde s-a judecat după prezenţa sub microscop a unor bacili curbaţi, s-au găsit mai mulţi purtători decît sînt în realitate, fiindcă nu fiecare bacii curbat este vibrion al holerei.

în armata din Bulgaria, numărul purtătorilor pare a fi fost relativ mare, căci printre soldaţi s-au găsit mulţi indivizi rezistenţi, şi acolo aglomerarea, adică ocazia de infectare, era mare.

Să cercetăm cîteva documente culese asupra raportului dintre purtători şi holerici, în ţară. în acelaşi timp vom vedea dacă vaccinarea are oarecare influenţă asupra purtătorilor. Astfel:

î. La T. Măgurele, de la 26 iulie pînă la 7 septembrie, 129 cazuri de holeră cu 79 morţi. Au murit mai cu seamă bătrîni (28). însă s-a vindecat, între alţii, un bătrîn de 95 de ani. în acelaşi timp erau 120 de purtători, mai mult copii. S-au vaccinat 1000 de persoane o dată, î—200, de două ori. Printre cei vaccinaţi erau mai mulţi purtători. Nici un purtători nu s-a îmbolnăvit.

Am putut constata că cele mai multe cazuri au provenit de la soldaţii care au pătruns în oraş, fără voie şi nedezinfectaţi j ei s-au întors în cîmpul de observaţie numai după protestarea populaţiei. însă nici unul dintre soldaţii care au infectat oraşul nu s-a dovedit că ar fi fost un purtător. Una din primele purtătoare era o spălătoreasă) (dr. Glineanu).

2. Axintele (Ialomiţa), infectat de la soldaţi. Au fost 46 cazuri cu 18 morţi şi 12 purtători, de la 3 la 28 august. Pe cînd mulţi contacţi s-au îmbolnăvit, nu s-a îmbolnăvit nici un purtător.

3. Zimnicea (Teleorman) ; 71 cazuri cu 40 morţi, 44 purtători (2 spălătorese). Nici un purtător nu s-a îmbolnăvit de holeră. S-au găsit mai mulţi purtători printre refugiaţii turci izolaţi, printre rezervişti şi prin ţigănime, decît în populaţia indigenă (dr. Glineanu).

4. La Călăraşi, s-a constatat că în armată, pe lîngă 6 bolnavi erau 14 purtători. Din contră, populaţia civilă avea între 78 holerici, numai 7 purtători.

5. Mai cu seamă la copii s-au găsit în Teleorman mulţi purtători Astfel, o femeie a murit de holeră avînd 8 copii de la 6 la 13 ani, toţ nevaccinaţi şi purtători, care nu s-au îmbolnăvit. Din contra, morţi cei mai mulţi sînt printre bătrîni, urmînd femeile (dr. Glineanu).

6. La Galaţi, pe lîngă 38 bolnavi cu 31 morţi, au fost 39 purtători

7. Alexandria (Laborator). S-a constatat că cei vaccinaţi devi mai rareori purtători. Au fost 89 bolnavi. Printre 24 purtători, 22 era nevaccinaţi (dr. Vasiliu).

8. Viişoara (Teleorman). Soldaţi sănătoşi au infectat familiile lo însă nu erau purtători. Dar printre soldaţii care s-au îmbolnăvit î timpul epidemiei, s-au ivit 9 purtători.

9. Ştefăneşti (Ilfov). Printre 37 cazuri, au fost 19 purtători, jumă tate s-au vaccinat, nici unul nu s-a îmbolnăvit (dr. Smîdu).

10. Brîncenl (Teleorman), 22 bolnavi, 12 morţi, 21 purtători.

11. Cocargeaua (Ialomiţa), 25 cazuri cu 13 morţi şi 9 purtăto într-un singur cătun, Fiatru, cel mai neigienic şi cu cea mai mare agl merare. Toţi purtătorii au fost vaccinaţi în urmă şi nici unul nu s îmbolnăvit.

Trebuie să adăugăm că numărul purtătorilor menţionat nu es exact, căci pe de o parte unele laboratoare au găsit prea mulţi purt tori, pe de alta, nu s-a examinat întreaga populaţie, ci de obicei num focarele şi cei izolaţi. Cu toate acestea, se pare că cei vaccina devin mai rareori purtători ; e sigur că vaccinarea purtătorilor provoacă boala iar din purtătorii examinaţi, nici unul n-a deve holeric şi nici unul n-a dat naştere la vreun focar de holeră.

Toate aceste fapte noi £înt de mare importanţă şi sînt în ma parte în contrazicere cu cele ce s-au afirmat despre purtători. baza acestor fapte *putem deci afirma că purtătorii sint departe de a atît de periculoşi pentru propagarea boalei precum s-a afirmat de autori.*

Să căutăm acum, cit timp păstrează purtătorii microbul. S-au ex minat purtători din 5 în 5 zile, de 3 ori. Aceste examene au arătat ia cei mai mulţi purtători, aceşti microbi au dispărut, 5 zile după s-au găsit vibrionii şi n-au mai reapărut. Excepţiune au făcut tu izolaţi la Zimnicea şi în alte părţi, care se găseau într-o mare mize Pe cînd la 50 de purtători de la Zimnicea, la 3—5 zile după con tarea vibironilor ei au dispărut, la purtătorii turci, în mai multe caz vibrionii s-au păstrat pînă la 14 zile (dr. Glineanu).

1. La spitalul din Alexandria s-a găsit un purtător care a păstrat bacilii 11 zile[1]), ceilalţi pînă la 6 zile. Foştii bolnavi au păstrat însă vibrioni pînă la 23 zile.

2. In Teleorman, se pare că purtătorii vaccinaţi în urmă au păstrat bacilii mai puţin timp (4 zile), decît cei nevaccinaţi (8—10 zile).

3. La Ştefăneşti, dintre toţi 19 purtători examinaţi 5— 6 zile după apariţia vibrionilor, la nici unul nu s-au mai găsit vibrioni, fie că au fost vaccinaţi, fie că n-au fost. Nici unul din purtători n-a dat boala şi nici unul nu s-a îmbolnăvit de holeră.

O altă chestiune importantă este, *dacă purtătorii sau nepurtătorii au dat naştere la holeră sau la continuarea epidemiei.* Pentru a lămuri această chestiune, aduc cîteva date :

1. La T. Măgurele s-au izolat 120 purtători şl 1361 contacţi ; din cei izolaţi ca purtători nu s-a îmbolnăvit nici unul, din contacţi (nepurtători), 11 (dr. Paşcanu).

2. La Axinte (Ialomiţa), printre izolaţii nepurtători (aproape 200), s-au îmbolnăvit 16 ; printre 12 izolaţi purtători, nici o îmbolnăvire.

3. La Zimnicea, printre 340 contacţi s-au îmbolnăvit 5, iar printre 44 purtători, nici unul (toţi au fost vaccinaţi în urmă). Printre vaccinaţi, s-au cătutat şi nu s-a găsit nici un purtător.

4. La laboratorul nostru, printre 5323 contacţi sînt : 320 holerici, 170 purtători ; printre purtători, nici unul n-a devenit bolnav.

5. Circ. Piatra (Teleorman); 41 holerici, printre 315 contacţi o îmbolnăvire ; printre 18 purtători, nici un holeric.

Neapărat, nu trebuie confundaţi purtătorii cu cazurile uşoare de holeră care s-au declarat cîteodată printre cei izolaţi, nici cu convalescenţii şi foştii holerici.

Din aceste date şi multe altele asemănătoare, rezultă că *nu purtătorii prezintă pericolul cel mai mare in răspîndirea boalei.* Mai reiese de aici că persoanele infectate, care se îmbolnăvesc, nu conţin vibrioni (sau numai rareori) mai mult de o zi, înainte de manifestarea boalei.

Trebuie deci presupus şi pentru om, ceea ce am constatat pentru cobai în anul 1888, că infectînd direct intestinele cobaiului, peste cîteva

[1]) Daca mai mulţi medici afirmă că cel mai mulţi purtători au bacili în intestinele lor mai mult decît 1—5 zile, aceasta depinde ori de examenul defectuos (fără probe de specificitate) sau de încetineala examinării. Dacă rezultatul examenului al 2-lea al purtătorilor soseşte după 4—6 zile, aceasta face ca intervalul de 5 zile intre luarea probelor şi cu timpul care a trecut de la trimiterea şi răspunsul la a doua examinare sa fie de 11—14 zile, pe cînd prezenţa microbului în intestine, în realitate nu era poate mai mare decît de 2—4 zile. Nu mă bazez deci decît pe reacţiuni de specificitate şi pe examene repezi.

ore deja se produce o cultură abundentă de bacili, care a dat naşt
la fenomenele boalei, întocmai precum o însămînţare în eprubetă
peste 22 ore o cultură cu maximum de dezvoltare. Astfel şi experi
ţele făcute la om, folosind culturi de holeră (Oergel, Strick
Pettenkofer, Emmerich, Mecinikov etc), au arătat
boala s-a manifestat întotdeauna 12—40 ore după infecţiune.

Acest fapt ne face să ne întrebăm, *care este adevărata durată incubaţiunii boalei.* Neapărat nu 5 zile, cum se presupune astăzi, c
atunci s-ar găsi bacili la cei izolaţi care s-au îmbolnăvi peste 5, 4
sau 2 zile ; însă niciodată n-am putut constata acest lucru. O a
probă, care dovedeşte că incubaţiunea boalei nu este de 5 zile,
faptul că de multe ori, deja 16 sau 24 ore după contactul cu
holeric sau un purtător extern, o persoană poate muri de holeră

Iată două cazuri.

1. în Rusănăştii-de-jos (Romanaţi), fiind mai multe cazuri *de*
leră, soseşte o femeie de la Mîndra (Teleorman) unde nu era boa
după ce a stat cîteva ore la părinţii ei, unde era un caz de holeră,
întoarce. Se îmbolnăveşte după cîteva ore şi moare peste 36
după contact.

2. De la Orhania vine un automobil la Rahova, unde nu
holeră. Automobilistul mănîncă cu o santinelă de la Rahova şi
întoarce peste cîteva ore. Deja peste 14 ore, santinela se îmbolnăv
şi după 28 ore de la contact, moare de holeră (dr. Vasiliu).

Dar se va zice că sînt şi multe cazuri, care arată o incubaţie lun
ia aceasta voi răspunde că incubaţiuni mai lungi nu se pot dov
prin fapte, căci intervin purtătorii externi. Cu alte cuvinte, dacă sa
nela din exemplul de mai sus s-ar fi îmbolnăvit mai tîrziu, aceasta
ar fi dovedit o incubaţie mai lungă, căci s-ar fi putut explica fo
bine prin aceea că i s-au molipsit mîinile sau hainele de la auto
bilistul purtător extern, sau că mîncînd împreună, să fi lăsat restur
mîncare infectate şi prin care santinela s-ar fi putut infecta mai tî

S-ar putea invoca şi alte cazuri, destul de rare de altfel, ca
de holeră mai uşoară şi cu durată mai lungă, care pot contribu
răspîndirea boalei. Am constatat 2 atare cazuri :

1. Dl. medic primar Nicolau îmi relatează un caz, unde un so
din Regimentul 19 artilerie, vaccinat de 3 ori la Zimnicea, vin
9 august la Bucureşti, descinde la hotelul Traian şi se îmbolnăv
de diaree ; la 10 august, tot cu diaree, merge la Brebu (Praho
unde stă pînă la 13 august. La 14 august îl vede dl. dr. Friedma
la 15 august se manifestă vărsături, crampe, diaree riziformă ş

găsesc vibrionii holerei. A fost bine izolat acasă la dînsul, fără ca familia să se fi infectat.

2. Al doilea caz (Savopol) s-a întîmplat în Teleorman, unde un bărbat a suferit 4 zile de diaree, fără să fi fost altfel bolnav, îmbolnăvindu-se a 5-a zi de holeră gravă.

Aceste persoane nu sînt nici purtători de vibrioni, nici nu se găsesc în incubaţiunea boalei, căci sînt de la început bolnavi de o formă uşoară de holeră, care la un moment dat, se agravează.

Aceste cazuri nu trebuie însă confundate cu altele, unde persoane cu diaree neholerică se infectează la un moment dat cu holeră, într-adevăr, persoane cu boale ale aparatului digestiv sînt foarte predispuse pentru holeră, şi cunosc mai multe cazuri ivite la copii cui gastroenterită, cu dizenterie, cu febră tifoidă sau cu apendicită.

Deci, dacă incubaţia boalei este numai de 24 ore şi nu de 5 zile, şi dacă, şi purtătorii de vibrioni în cele mai multe cazuri pierd microbii în 3—5 zile, cum se explică că ţara s-a infectat de la soldaţi, care nu au fost purtători de vibrioni şi nici nu sînt în stadiul de incubaţie al boalei ?

Nu rămîne alt răspuns decît că rufăria, efectele şi corpul acestor soldaţi, în parte foşti holerici sau foşti purtători, n-au fost bine dezinfectate şi că au purtat astfel vibrioni vii, care la o ocazie, mai cu seamă cu ocazia spălării rufăriei lor, au dat naştere la fo'care holerice. Am putea numi aceste persoane *purtători externi de vibrioni* pentru a nu repeta descrierea modului prin care ei produc infecţiunea şi făcînd şi o concesie modei de a vorbi de purtători de vibrioni. *In mare parte, aceşti purtători externi sînt deci* cei care au *infectat ţara, rămînînd cîteodată sănătoşi, sau infectîndu-se şi ei de la efectele lor sau de Ia apa infectată prin efectele lor.*

La Ştefăneşti am observat un caz interesant şi complicat de infecţiune.

într-o casă murdară de la Pasărea (Ştefăneşti), la 5 august se îmbolnăveşte şi moare de holeră Smaranda Voicu. La 16 august revine din Bulgaria în aceeaşi casă, rezervistul Gh. Nlţă. La 23 august se îmbolnăveşte aici soacra şi socrul său, Voicu Ioniţa şi Voicu Ion, care n-au fost vaccinaţi.

Se afirmase imediat că acest rezervist e purtător de vibrioni şi a infectat aceste persoane ; însă examenul dejecţiunilor a dovedit că nu era purtător.

La 26 august se îmbolnăveşte şi rezervistul de holeră şi moare (cel din urmă caz din Ştefăneşti).

Deci rezervistul, deşi venit din Bulgaria, a fost infectat din efectel sau din apa infectată de primul caz, ori imediat, ori prin intermediu celorlalţi doi îmbolnăviţi.

Dacă nu s-ar fi examinat sau dacă s-ar fi examinat în mod supe ficial fecalele rezervistului, s-ar fi conchis în mod greşit că purtător păstrează vibrionii vii timp de 15 zile şi că purtătorii prezintă un ma pericol de infecţiune.

Cred că prin aceste constatări se poate afirma : 1) că vibrionii c la purtătorii de vibrioni sînt tot atît de activi ca şi cei proveniţi de holerici ; 2) că purtătorii de vibrioni se produc mai cu seamă în condiţ de mizerie, în aglomeraţii şi la copii ; 3) că purtătorii pierd vibrion în cele mal multe cazuri pînă la 5 zile de la contaminarea lor •, 4) c purtătorii, în numeroasele mele constatări, nu s-au îmbolnăvit c holeră ; 5) că de obicei purtătorii nici nu au dat naştere la îmbolnăviri 6) că printre vaccinaţi, purtătorii erau mai rari, că vaccinarea purt torilor n-a produs la ei nici o îmbolnăvire, dar nici o diminuare timpului cît au purtat vibrioni ; 7) cauzele pentru care purtător n-au intervenit în cazurile mele la propagarea boalei, erau probabi a) faptul că cei mai mulţi purtători au scaune consistente şi n-au dec un scaun pe zi, dejecţiunile lor sînt deci departe de a răspîndi şi de murdări mîinile şi rufăria în aceeaşi măsură ca la holerici ; b) m trebuie considerat că scaunele fiind consistente se usucă repede mîini sau alte obiecte ; c) cauza principală însă, pentru care purtăto n-au răspîndit boala, este faptul constatat de mine, că cei mai mu purtători nu au bacili în intestinele lor, decît 2—5 zile.

S-ar putea face obiecţiunea că purtătorii au vibrioni timp de m multe săptămîni sau luni, dar că aceşti vibrioni fiind de multe ori puţ la număr, ei nu se pot găsi prin procedeele obişnuite; această idee este însă admisibilă, căci metoda pentru găsirea vibrionilor fiind des de fină, ar trebui printre miile de examinări ale foştilor purtători să mai găsească cazuri de purtători. însă făcîndu-se aceste cercetări în c diţiuni ireproşabile, niciodată nu se găsesc purtători atît de cron

înainte de a trece la măsurile pentru a *împiedica redeşteptarea lerei la primăvara,* ţin să mai semnalez cîteva observaţiuni interesan care s-au putut face cu ocazia campaniei antiholerice.

Cazuri de holeră fără vibrioni (?). Nu ştiu cum să interpretez fapt constatate în mai multe rînduri în holeră, în care s-au găsit vibrio

1. Astfel, la T. Măgurele, s-au constatat 4 cazuri de holeră focare holerice, la bătrîni, cu toate semnele boalei, dar la care nu s găsit vibrioni.

2. La Cocargeaua (Ialomiţa) era o epidemie destul de gravă ; în prima zi de boală au fost 16 cazuri cu 7 morţi şi dejecţiunile primelor cazuri s-au trimis pentru analiză la Călăraşi şi la Bucureşti ; la nici unul dintre bolnavi nu s-au găsit bacili, s-au găsit însă la purtători. Eu îmi explic acest rezultat negativ astfel : sticlele în care s-a trimis materialul au fost dezinfectate printr-o substanţă care omora vibrionii în scaunele lichide, dar care nu putea să-i distrugă în fecalele consistente ale purtătorilor.

Altă observaţiune era *asociaţiunea holerei cu iebra tifoidă,* care s-a declarat aproape în toată ţara spre sfîrşitul epidemiei holerice. Această asociaţie am observat-o în 5 cazuri. Boala a început de obicei cu febră, vărsături şi diaree, şi s-a găsit pe lîngă bacilul febrei tifoide (aglutinine) şi vibrionul holerei. Mersul boalei era destul de favorabil. Din cei observaţi, numai unul a murit.

1. La Bucureşti, în spitalul Colentina, este primit un rezervist din Bulgaria, cu febră ascendentă, vărsături, diaree holeriformă. în acest caz, vibrionii au dispărut împreună cu febra şi au reapărut după 4 zile după ce febra a revenit, pentru a dispare din nou în mod definitiv împreună cu febra.

2 şi 3. La Branoliţa (Dolj), spre sfîrşitul epidemiei holerice, s-a observat la o femeie şi la fiica ei, o febră tifoidă tipică, la care s-au găsit, pe lingă reacţiunea Widal şi bacilii holerei ; au avut diaree şi vărsături frecvente. Fata a murit în profundă adinamie, pe cînd mama s-a vindecat.

4. La Zimnicea, dl. Vasiliu a făcut autopsia unei femei moarte de febră tifoidă, la care deja în viaţă s-a găsit bacilul tific lîngă cel holeric. Moartea a provenit printr-un flegmon de la intestinul perforat spre regiunea retroperitoneală dreaptă şi care s-a prelungit la coapsă, în intestine şi în flegmon, s-au găsit vibrionii holerei.

5 şi 6. Cazuri care mi s-au semnalat fără a mi se da amănunte.

7 şi 8. Două cazuri de la R.-Sărat.

Aceste cazuri prezintă un deosebit interes, căci arată că *măsurile care au făcut să dispară holera nu erau suficiente pentru a împiedica apariţia febrei tifoide.* Se pare deci, că măsurile generale nu erau executate sau n-au putut fi executate, şi că dispariţia holerei s-a datorit mai mult vaccinaţiunii, care nu are nici o acţiune asupra febrei tifoide.

Asociaţia boalei arată mai departe că un bacii nu exclude pe celălalt şi că febra tifoidă nu împiedică dezvoltarea vibrionului holerei şi poate chiar să deştepte infecţiunea holerică.

IV. VALOAREA DIFERITELOR MIJLOACE ÎNTREBUINŢATE PENTRU COMBATEREA HOLEREI

Să vedem acum care din măsurile luate sau care mijloace
peutice au avut cel mai bun rezultat în stingerea epidemiei.

Scopul acestei comunicări prealabile nu este tocmai de a-mi
gura prioritatea rezultatelor obţinute, ci mai mult ca să conse
aceste rezultate, pentru perfecţionarea măsurilor care trebuiesc
pentru preîntîmpinarea holerei în genere şi în special a epidemiei,
ne ameninţă la primăvară.

înainte de toate, trebuie să constatăm că epidemia aceasta
vreo 16 000 de bolnavi şi aproape 5 000 de morţi, a fost foarte g
şi întinsă, şi că a durat mult timp, astfel încît în teză generală
toate sacrificiile mari făcute, nu ne putem făli cu rezultatele
nute în combaterea ei.

Nu voi intra aici în critica acestei acţiuni, căci m-aş expune
nou la cele mai violente atacuri din partea acelora pe care ar t
să-i dezaprob.

M-am mărginit deci aici, să arăt cîteva modeste rezultate obţ
cu mari greutăţi, prin studierea amănunţită a unora dintre reg
cele mai bîntuite şi care m-au condus la aprecierea şi modificarea
multor mijloace întrebuinţate pentru prevenirea şi vindecarea b

Printre aceste mijloace, precum se vede, îngrijirea şi curar
bolnavilor nu joacă rolul principal ; căci, înainte de toate, îngr
oricît de bună nu are influenţă asupra profilaxiei şi întinderii b
Dar la Orhania, am putut observa mai mult încă ; adică în timpul
nu existau ambulanţe, nici paturi, nici posibilitatea unei îngrijir
au murit mai mulţi soldaţi de holeră decît atunci cînd au venit
lanţele şi cînd îngrijirea bolnavilor nu lăsa nimic de dorit. La în
mortalitatea a fost foarte mică, de aproximativ 10% şi se putea ob
anume că aproape toţi bolnavii care supravieţuiau a 2-a zi de b
scăpau, cu toată lipsa de îngrijire.

Mai tîrziu, în populaţia civilă, cu toată îngrijirea bună, m
tatea s-a urcat la peste 50%.

Prin aceasta nu vreau decît să insist asupra insuccesului îng
şi tratamentului dat bolnavului, comparativ cu succesul mare al
rilor profilactice raţionale, dovedit în atîtea epidemii anterioare

Cu toate acestea, mai mulţi medici afirmă că ar fi găsit mi
pentru a diminua mortalitatea de holeră. Dl. dr. Marbe afirmă c

injecţiuni de vaccin amestecat cu cantităţi mari de ser artificial, ar fi făcut ca mortalitatea să se scoboare la 32%, iar alţi medici afirmă că ar fi produs o scădere şi mai mare a mortalităţii prin diferite mijloace : tratamente cu atropină, adrenalină, combinate cu injecţiuni abundente de ser.

Se impune deci în viitor un studiu sistematic al acestor metode de tratament; căci orice tratament executat pe un teren limitat, faţă cu varietăţile mari naturale ale mortalităţii în holeră, nu au o valoare prea mare ; numai experienţele largi şi bine controlate, vor putea da rezultate sigure.

Mult mai sigure sînt rezultatele obţinute în profilaxia boalei în diferite regiuni.

Pot afirma în teză generală că acolo unde s-au executat măsurile preconizate de marele K o c h şi printre care îngrijirea de apă de băut este cea mai importantă, holera nici nu s-a răspîndit mult, a şi dispărut repede.

Asemenea şi vaccinarea cu un vaccin bun, în mod generalizat, a dat totdeauna cele mai bune rezultate. Astfel la Bucureşti, unde holera s-a introdus în 7 sau 8 rînduri, nu s-a produs decît un singur focar la Ciurel, printre ţigani, care deşi aveau o gură de apă a primăriei, s-au servit de apă de puţ, ce a scăpat poate atenţiunii autorităţilor.

La Bucureşti, în urma insistenţelor mele, s-a suprimat în timpul epidemiei apa de la filtrele de nisip, care deşi dădeau în timpuri normale o apă bună, în timpul epidemiilor, mai cu seamă acum cînd trupele infectate au cantonat în jurul Capitalei, ar fi putut fi uşor infectate.

Se zicea că este necesar a se amesteca apa filtrată cu cea din profunzime, pentru a îndulci apa şi pentru că apa din profunzime, care dădea 60—70 000 de metri cubi pe zi, ar fi insuficientă.

Insă experienţa a arătat că apa n-a lipsit în timpul epidemiei, că era excelentă şi n-a dat naştere nici la boli, nici la alte inconveniente. Această apă nu conţine de ioc microbi. Ar trebui deci ca şi în timpuri normale să rămînem cu această apă.

Apoi ia Bucureşti, s-au vaccinat cei care sînt expuşi de a fi infectaţi : măturătorii, spălătoresele, agenţii sanitari, sergenţii etc. într-adevăr, agenţii care au căutat asiduu şi au descoperit cazurile de holeră, nu s-au infectat S-a făcut imediat examenul dejecţiunilor celor contacţi şi cei suspecţi erau izolaţi la Spitalul Colentina, unde, întocmai ca în restul ţării, s-au izolat cei suspecţi, de bolnavi, de contacţi şi de purtătorii de vibrioni.

La spital, s-au făcut apoi noi examene, care după părerea mea au durat prea mult, *căci constatând că incubaţiunea boalei nu este de*

5 zile şi că aproape toţi purtătorii pierd bacilii în 3—5 zile fă
bacilii să apară din nou, am recomandat reducerea examenelor
tacţilor la un singur examen şi ale purtătorilor la două, în in
de 3 sau 4 zile, mulţumindu-mă cu 1 sau 2 examene negative p
a elibera pe cei izolaţi.

Numai la convalescenţi am observat de multe ori o durat
lungă a prezenţei vibrionilor şi cîteodată chiar reapariţiune
după o perioadă de absenţă. Numai la aceste persoane aş me
deci un examen repetat cel puţin de 3 ori la distanţe de cîte
şi continuat pînă la 2 examene negative.

Această scurtare a izolării, ar trebui însă compensată p
dezinfecţiune radicală a persoanelor, prin duşuri antiseptice ş
dezinfecţiunea absolută a tuturor efectelor care ar putea p
vibrioni vii.

De multe ori m-am convins că administraţiunea şi diferit
soane influente, au căutat să eludeze izolarea şi dezinfecţiun
au permis aglomerări de oameni şi deschiderea bîlciurilor, în
mentul luptei antiholerice. Va trebui deci mărită puterea exe
a medicului sanitar, faţă de influenţele politice.

Toţi cei izolaţi la Bucureşti au fost vaccinaţi de 2 ori cu va
nostru, dar şi locuitorii neizolaţi, şi care ar fi putut avea cont
bolnavii au fost vaccinaţi, şi casa şi curtea dezinfectate în
radical.

Astfel, combinînd măsurile clasice cu cele moderne, n
format focare şi nu s-a întins boala la Bucureşti, care a
cu 41 cazuri din care 19 mortale, cea mai mare parte pro
din afară.

Tot astfel s-a procedat, în limitele posibilităţii şi în judeţu
care întocmai ca şi Capitala, formează o regiune aproape în
în seria judeţelor mult infectate de la marginea Dunării.

Pentru a face ca şi celelalte judeţe să capete un mai mar
de rezistenţă împotriva holerei, va trebui să se procedeze d
mod analog. Adică, în prima linie, să se asaneze localităţile,
rîndu-le o apă bună de băut. Acest lucru se poate obţine în
arătat mai sus. Unde se poate, prin înlocuirea puţurilor i
cu izvoare, căci după studiile noastre, în foarte multe locali
găseşte apă în profunzime ; ori prin fierberea apei, procede
însă n-a dat rezultatele aşteptate, din cauză că nici nu s-a
populaţiunii destulă apă fiartă şi nici acolo unde populaţiun
punea de atare apă, nu a băut-o.

In acest caz, cred că răspîndirea întrebuinţării apei acidulate cu oţet sau esenţă de oţet în proporţiuni potrivite va da un rezultat mai bun, căci ţăranii noştri beau cu plăcere această apă. Am constatat că un adaos de o parte acid acetic la 400—500 părţi apă omoară bacilul holerei în cîteva minute. Ar trebui însă, în acest caz, ca administraţiunea să fie asigurată că nu se bea în timpul holerei altă apă, decît cea acidulată.

Al patrulea mod de a asigura o apă mai bună localităţilor care nu dispun de o apă de suprafaţă destul de clară, este de a nu permite luarea ei de la mal, ci de a construi nişte pontoane sau poduri, care să se întindă mai mulţi metri spre mijlocul apei, unde este mai clară şi nu conţine vibrionii holerei. Cred că cel din urmă procedeu va da cele mai bune rezultate.

In oraşele care au conducte pentru alimentare cu apă, va trebui revăzută puritatea apei şi apoi înfiinţate guri de apă pentru populaţiunea cea mai expusă, cea de la periferia oraşului.

Nu cred că Ia noi în ţară, alte procedee mai complicate s-ar putea întrebuinţa cu mai mult folos.

Am arătat cum ar *trebui simplificată izolarea şi cum ar trebui combinată cu vaccinarea.*

în ce priveşte vaccinarea, ar fi de dorit ca acest mijloc excelent de imunizare să fie aplicat astfel, ca să nu dea numai rezultate individuale ; am văzut însă ce greu este a vaccina, astfel încît să înceteze boala prin vaccinare, deoarece dacă într-o localitate rămîn numai cîţiva indivizi nevaccinaţi, aceştia de multe ori se îmbolnăvesc şi întreţin astfel epidemia.

Trebuie deci neapărat să se găsească mijloace legale pentru a se putea executa in îostele focare de holeră, o vaccinare absolut generală. Vaccinaţiunea va trebui să fie deci generală, mai cu seamă în regiunile bîntuite ale judeţelor Dolj, Romanaţi, Teleorman şi Ialomiţa, precum şi anume, în părţile cele mai neglijate ale oraşelor din aceste regiuni şi unde au fost cazuri de holeră.

Va trebui organizat la timp un serviciu pentru descoperirea cazurilor, lazarete şi încăperi pentru izolare : nu vom neglija nici purtătorii de vibrioni şi izolarea lor care deşi redusă, trebuie să fie da cea mai mare severitate, însă vom da o atenţiune deosebită dezinfectării complete, pentru a nu crea *purtători externi,* care sînt propagatori frecvenţi ai boalei.

Ca mijloace de dezinfectare se recomandă nişte duşuri cu
ţiuni uşor antiseptice şi dezinfectarea efectelor cu formol, în
sau lăzi bine închise.

Rufăria va fi neapărat tratată cu dezinfectante şi apoi fiart
unde există aparate de dezinfectare, ele vor fi întrebuinţate ;
faţă cu puţina rezistenţă a vibrionilor holerici, se pot omorî în
radical şi prin mijloacele mai sus menţionate.

Pe lîngă toate acestea, va trebui neapărat să se facă la fac
ţile noastre de medicină *cursuri de perfecţionare pentru d-nii*
sanitari, despre diagnosticul şi combaterea boalelor epidemice
anume a holerei, cursuri care sînt chiar prevăzute în legea no
sanitară.

Afară de aceasta, vor trebui luate *măsuri speciale de-a*
rîurilor navigabile, trebuie create staţiuni de observaţiune, tr
îngrijit de apă de băut şi se recomandă vaccinaţiunea genera
pescarilor, a barcagiilor, a marinarilor şi mai cu seamă a lucrăto
din porturi, precum şi a spălătoreselor.

Mai trebuie considerat că întinderea mare a holerei din ac
vară se datoreşte unei însămînţări foarte întinse din partea cărău
şi a armatei, adică unor împrejurări defavorabile, care după
prevederile nu vor mai avea loc la primăvară.

In rezumat, pe cînd ultima epidemie de holeră s-a combăt
un succes mai mult sau mai puţin pronunţat, avîndu-se mai cu
în vedere pericolul din partea purtătorilor interni de vibrior
printr-o vaccinare forţamente incompletă, pe baza documentelor
puse, eu insist asupra necesităţii ca prevenirea boalei şi com
holerei în vederea primăverii, să se facă înainte de toate, prin
carea tuturor măsurilor preconizate de ştiinţa modernă, printre
procurarea unei ape bune de băut pentru toate localităţile ame
are rolul principal, înlăturarea cu cea mai mare îngrijire mai cu
a purtătorilor externi şi vaccinarea obligatorie şi completă a
ameninţaţi, cu un vaccin cît se poate de eficace.

La aceste măsuri se mai adaugă ca factor principal şi frigul
nu a făcut numai să înceteze focarele cele mai rezistente, ci c
face ca epidemia să nu se mai redeştepte decît numai în cazur
late, care vor fi uşor combătute.

Recomandarea acestor măsuri este bazata în mare parte
zultatele studiilor ştiinţifice expuse în mare parte în această l
şi care m-au condus la următoarele concluziuni :

1. *Vaccinaţiunile antihoîerice sînt eficace şi trebuie deci privite, ca un mijloc important pentru prevenirea boalei, oriunde s-ar ivi ea.*

Dacă în epidemiile anterioare vaccinul nu a dat rezultate destul de convingătoare, aceasta se datora: a) vaccinaţiunii pe o scară prea mică / ea nu are efectul de a stinge epidemia decît dacă toată vopulaţiunea ameninţată, fără excepţiune, este vaccinată; b) faptului că vaccinarea a fost făcută în mare parte o singură dată; am arătat insă că o singură vaccinare chiar cu o cantitate mare de vaccin nu garantează organismul aşa de bine ca 2 vaccinări; c) că de mai multe ori, vaccinaţiunea s-a făcut cu cantităţi prea mici de bacili ; d) că vaccinaţiunea s-a *făcut fără a se lua în considerare starea igienică sau gradul de rezistenţă sau de expunere a celor vaccinaţi.*

2. *Prima vaccinare este urmată de o fază de 1—2 zile cînd vaccinul nu împiedică încă răspîndirea boalei, de multe ori sub o formă uşoară, şi se vede că în această fază cel vaccinat este chiar mai sensibil faţă de boală. Apoi urmează perioada de 6—10 zile de imunitate pronunţată, urmată de o lungă perioadă de imunitate mai slabă. A doua vaccinare, făcută 6—8 zile după cea dintîi, produce o imunitate mai* forte *şi mai durabilă, însă şi după a doua vaccinare se poate observa o uşoară slăbire a imunităţii, care durează 1—2 zile.*

3. *Vaccinarea purtătorilor de vibrioni nu prezintă inconveniente, însă nici nu contribuie pentru a scurta timpul cît purtătorii păstrează vibrionii.*

4. *Pentru a putea prepara repede o mare cantitate de vaccin concentrat, am introdus culturi în butelii mari de 1—5 litri, tapisîndu-le cu un strat de geloză.*

5. *Vaccinul produce la holerici o diureză mărită fără ca să mă fi putut convinge pînă acum că ea ar contribui la vindecarea boalei.*

6. *Sînt tulpini de vibrioni care produc simptome mai pronunţate la cei vaccinaţi, decît alte tulpine. Este deci util a se elimina din vaccin atare tulpine iritante.*

7. *Sînt tulpini de vibrioni holerici, care produc în sîngele omului cantităţi mai mari de substanţe imunizante decît alte tulpini. Un vaccin va fi deci cu atît mai eficace, cu cît va conţine tulpini mai active.*

8. *Activitatea imunizantă a vaccinului nu este proporţională cu acţiunea sa iritantă.*

9. *Laboratoarele neputînd examina în mod complet cantitatea cea mare de materii suspecte de holeră de, la armată şi de la serviciile civile, aceste examene au lăsat mult de dorit ca repeziciune şi ca*

exactitate. Am introdus deci un procedeu mai expeditiv şi care
mite a satisface cereri numeroase în 10—12 ore, întrebuinţînd
proba aglutinării.

10. *Am arătat că laboratoarele care nu lucrează cu metode*
cifice nu obţin lezuîtate exacte şi anume aceste laboratoare au
un număr exageiat de purtători; astfel, în timpurile unde nu mai
holeră, aceste laboratoare au găsit peste 30°/o de *purtători, cînd*
acelaşi timp, acolo unde s-a lucrat cu ajutorul probelor de spec
tate, nu s-a găsit printre mii de examinaţi (recruţi, foşti purt
nici un singur purtător.

Din aceeaşi cauză şi datele oficiale despre marele număr de
tători din epidemia de la 1913, precum şi despre lunga durată a
tătorilor depăşind mult cele găsite în alte ţări civilizate, trebuie
vite ca greşite.

11. *Cercetările noastre au arătat anume, că din peste 10 000*
cazuri examinate, purtătorii (care nu au avut mai înainte holeră)
mult mai puţini decît s-a afirmat; că, afară de foarte puţine e
ţiuni, aceştia nu poartă microbii mai mult decît 2—5 zile şi că
tătorii periodici sînt foarte rari. Numai purtătorii cu diaree
toare pot păstra vibrionii timp de mai multe zile, foştii holerici
cîteva săptămîni. Şi în ce priveşte timpul cît purtătorii au vi
laboratoarele în care nu s-a lucrat cu probele de specificitate
greşit, găsind că de regulă purtătorii ar păstra vibrionii timp de
multe săptămîni.

12. *Am stabilit că în cazurile observate de noi, purtătorii nu*
îmbolnăvit de holeră şi cazurile sînt foarte rare cînd purtătorii
stabiliţi transmit holera, pe cînd laboratoarele care au lucrat
au găsit de multe ori că cei care au transmis holera, au fost purtăt

13. *Printre zeci de mii din cei izolaţi fiindcă au fost în c*
cu holerici, acei care s-au îmbolnăvit nu au fost purtătorii, ci a
indivizii care o zi sau două înaintea îmbolnăvirii lor nu au avut
bacilii holerei în dejecţiunile lor.

14. *Aceste fapte, pe lîngă alte fapte relatate, probează că*
baţiunea holerei nu este de 5 zile, cum se presupune, ci că nu
mare decît 24, rar 48 de ore.

[1]) Cred că orice om de ştiinţă ne va aproba dacă am făcut abstracţi
constatările laboratoarelor care au lucrat cu metode incomplete şi care sî
în contrazicere flagrantă cu cele găsite în laboratoarele unde s-a lucrat cu
perfecte. Acele laboratoare mi-au furnizat fapte cu totul insuficiente pe
putea trage din ele rezultatele stabilite în această lucrare.

15. Deci, *dacă oameni venind din focare holerice infectează alte localităţi mai tiiziu decît după 14 zile, aceşti oameni nu sînt nici purtători, nici in stadiu de incubaţiune ci sînt în mică parte convalescenţi sau sînt persoane care poartă vibrionii în afară de organismul lor, pe efecte, rufe, alimente sau alte substanţe capabile de a conserva vibrionul etc. Aceste persoane ar putea fi denumite purtători externi.*

Am propus Direcţiunii sanitare să adreseze după un plan întocmit de mine, un chestionar tuturor medicilor care au combătut holera. Acest plan a fost revăzut de Consiliul sanitar superior. Sperăm că răspunsurile domnilor medici ne vor furniza un material bogat pentru confirmarea şi completarea acestor studii.

Termin această scurtă schiţă ştiinţifică şi prea puţin critică, aducând mulţumirile mele vii acelora care mi-au permis a face aceste cercetări... precum şi valoroşilor mei colaboratori, domnul dr. Orleanu, medic şef al Capitalei, domnilor inspectori sanitari Rigani, Roşculeţ, Glineanu, care m-au însoţit în excursiunile mele ştiinţifice, domnului inspector Baroncea, domnului şef al statisticei dr. Kaminsky, domnului prof. Stănculescu şi mai cu seamă domnilor asistenţi şi ajutori ai institutului nostru : domnilor doctori Mironescu, Buşilă, Pop, Vasiliu, Musceleanu, domnilor Condrea, Oiineseu, Calfaiani, Lăzărescu, Taufer şi domnişoarelor Leoneanu, Ionescu, Alexandreseu, Dimitriu, Protopopescu, care ne-au dat un preţios ajutor la prepararea vaccinului, la diagnosticul boalei, la lucrările ştiinţifice făcute pentru lămurirea atîtor chestiuni de cea mai mare importanţă pentru combaterea holerei.

STUDIU ASUPRA CELULELOR

Celulele gigante sînt formaţiuni atît de de
începutul cercetărilor histologice, ele au format
stăruitoare ; se credea că studiind aceste mari f
de cunoscut structura fină, precum şi originea c
autorilor a fost înşelată, căci originea şi struc
gigante nu au fost lămurite pînă în prezent j ele
nicări numeroase şi contradictorii.

Aproape toate noile păreri asupra celulei şi
lumea exterioară, aproape toate noile concepţ
etiologice au foist examinate şi în raportul lor

La început, cînd materialul cunoscut era înc
că aceste celule nu erau decît formaţiuni speci
selor ; mai tîrziu, alte celule gigante au fost
ristice pentru tuberculoză şi în fine s-a admis
era decît o varietate a fagocitelor.

In ce priveşte geneza celulelor gigante, u
provin din tot felul de celule şi ţesuturi ; alţii
derau ca avînd o origine comună ; concepţia
cîştigă apoi mulţi adepţi, ca şi părerea după
conglomerate celulare sau fuziuni celulare.

în timp ce unii autori încearcă să facă să
din celule migratoare sau din leucocite, alţii pr
gante iau naştere din celulele fixe. In fine, o pă
şi după care aceste celule ar trebui să fie co
vasculari, a fost din nou discutată. Fără îndoială

totuşi, autori foarte serioşi pretind că ar fi în parte moarte; alţii susţin, dimpotrivă, că ar fi de natură amiboidă, alţii că ar fi rigide şi imobile şi alţii, în fine, pretind că ar fi în parte fixate- de ţesuturile fixe. Pentru unii, nucleii lor s-ar divide prin simplă diviziune nucleară ; pentru alţii, ele s-ar multiplica prin cariochineză.

întrucît posed un material de observaţie foarte bogat asupra acestor formaţiuni şi întrucît am putut face, asupra acestor celule, observaţii noi, care vor contribui poate la lămurirea unora din problemele controversate, mă cred autorizat să public rezultatul cercetărilor mele. Chiar dacă rezultatele la care am ajuns nu reuşesc să rezolve aceste probleme, cred totuşi util să le public pentru a putea fi folosite în cercetările ulterioare.

OBSERVAŢII ISTORICE Şl CRITICE GENERALE

ISTORIC

Johannes Miiller descrie pentru prima dată, în 1838, existenţa, mai ales în sarcomul celular, a unor elemente mari, pe care le numeşte „celule-mame". Sînt celule care se găsesc mai ales în sarcom ; ele există totuşi şi în cancer şi în epitelioame. Aceste celule ar conţine numeroşi nuclei. Autorul pretindea că nucleii celulelor canceroase sînt situaţi în membrana celulară, pe cînd în aceste celule mari, nucleii ar fi situaţi chiar în interiorul celulei ; el se credea deci în prezenţa unor celule noi, care s-ar forma in interiorul celulei, în interiorul celulei-mame se găsesc deci nuclei şi celule-fiice.

Dacă examinăm desenele lui Johannes Mliller şi ale lui Henle, ne credem autorizaţi să afirmăm că aceşti autori aveau sub ochi celule stratificate, ceea ce explică de ce Henle propunea pentru aceste celule, denumirea de ,,celule imbricate". Aceste celule ar fi de trei feluri : primele ar conţine nuclei sau celule nucleare ; după Bruch, ar exista celule care ar conţine nuclei conţinînd încapsulaţi alţi nuclei.

într-adevăr, Henle reproduce, alături de celulele gigante, celule cu prelungiri, chiar în formă de tuburi, care dau impresia că derivă din muguri vasculari. Dar alături de aceste celule se găsesc şi formaţiuni care cu siguranţă că nu sînt celule şi care ar trebui considerate ca conglomerate celulare. Henle vorbeşte deja de corpusculi nu-

cleari în interiorul nucleilor şi discută dacă aceşti nuclei s-ar p
forma din unul sau doi corpusculi nucleari. în această privinţă, aut
se găseau încă sub influenţa teoriei blastemului. Totuşi, desenele
sînt foarte precise, mai ales acelea ale lui Rokitansky. Ne
trebăm de ce mai susţine Rokitansky, în prezenţa acestor con
tări precise de celule gigante, existenţa celulelor-mame, în sensul
Johannes Miiller. Nici în desenele lui Rokitansky, nici
acelea ale lui Henle, nu se găsesc elemente care ar putea justi
existenţa nucleilor sau nucleilor fii. într-adevăr, Henle reproc
celule imbricate, pe care le consideră ca o varietate de celule-m
sau celule capsulare, dar care cu siguranţă nu sînt celule gigante

Rokitansky admite două feluri de celule gigante, cel
mame : mai întîi celulele al căror conţinut ar produce celule no
nuclei noi, apoi alte celule, care iau naştere din fuziunea celule
în acelaşi fel ca fibrele musculare normale. Lebert (1845) ad
de asemeni in tumorile sale celule fibroblastice concentrice, dar
nu ar prea putea fi considerate ca celule gigante, căci nu sînt,
dent, decît aglomeraţii celulare. în 1849, Robin descrie la So
tatea de Biologie din Paris existenţa unor elemente pluricelu
caracteristice, mai ales în măduva normală a oaselor şi adaugă că
găsesc celule analoge în tumorile de origine osoasă. El nu consi
aceste mase ca celule, dar le descrie sub numele de ,,plăci pol
lulare" sau mieloplăci. Doi ani mai tîrziu, în 1851, Schuh de
celule analoge, pe care le-a găsit în *epulis,* pe cînd Nela
descrie întregul grup al tumorilor osoase conţinînd celule giga
Aceste tumori sînt caracterizate printr-o culoare roşie-brună şi
prezenţa a numeroase mieloplaxe ; ele sînt relativ benigne, mai
dacă le comparăm cu tumorile osoase fibroblastice.

în 1853, Paget descrie în mod analog tumorile mieloide
înlocuieşte numele de „mieloplaxe" prin acela de ,,celule plur
cleate" ; această denumire a fost schimbată de Virchow în a
de „celule gigante plurinucleate", termen care se întrebuinţeaz
astăzi.

Virchow stabileşte mai întîi că e vorba de celule adevă
căci găsim toate fazele de tranziţie de la celulele comune la celu
gigante ; ele seamănă cu celula oului, ca şi cu celulele muscular
creştere. De altfel, Virchow arătase deja analogia formelor lo
formaţiunile burjonante, jucînd un rol important în regenerarea
sutului muscular. Acelaşi autor descrie poziţia periferică a nucl

în celulele gigante, ceea ce le dă un aspect analog cu acela al oului într-o anumită fază a dezvoltării sale.

Nucleii celulelor gigante conţin totdeauna nucleoli ; aceste celule prezintă adesea o degenerescentă grăsoasă sau ealcară.

Virchow propune, în locul denumirii de „tumori mieloide", pe aceea de „sarcoame cu celule gigante" şi insistă asupra faptului că se găsesc celule gigante nu numai în sarcom, dar mai ales în cancer. Aceste celule au, în cancer, un caracter deosebit de acela din sarcom, în sensul că în primul, nucleii nu sînt atît de numeroşi şi nu posedă un nucleol caracteristic, mai mult, într-o alveolă se găsesc mai multe celule gigante, pe cînd alveolele sareomului nu conţin decît una singură; în fine, în cancer, celulele gigante sînt foarte mari. Astăzi nu se mai poate susţine această concepţie în mod absolut, dar trebuie să admitem că aceste caractere se întîlnesc adesea. Puţin mai tîrziu s-au găsit celule gigante în tuberculoză, unde au fost studiate amănunţit. S-au mai descris celule gigante şi în alte formaţiuni patologice ; mai întîi în sifilom, de către Baumgarten şi Browitz, în granulaţiile plăgilor; de Jacobson (1865) în ţesuturile normale ; de Zielonko în sacul limfatic al broaştei ; de L6we în tendonul în dezvoltare ; de Friedländer în pneumonii şi în fine de Heidenhain (1872) precum şi de Ziegler, Baumgarten, Weiss etc, împrejurul diferiţilor corpi străini.

Vom studia în primul rînd şi în mod sumar chestiunea foarte controversată a rolului general al celulei gigante. Nu ne vom ocupa decît în trecere de lucrările diferiţilor autori, căci un studiu amănunţit al celulei gigante ar depăşi prea mult cadrul acestei lucrări şi ne vom mărgini mai ales la propriile noastre lucrări şi la raporturile lor cu cercetările altor autori.

DESPRE CELULELE GIGANTE PRIN CORPI STRĂINI

Aş depăşi prea mult cadrul acestei lucrări dacă aş încerca să arăt în ce fel s-au dezvoltat cunoştinţele noastre actuale asupra soartei elementelor străine corpusculare în interiorul organismului. Ele se comportă după felul cum s-au introdus, dar mai ales după natura lor. Elementele corpusculare fine se comportă altfel decît cele mari.

Corpii care se dezvoltă în lichidele organismului se comp
altfel decît acei care rezistă puterii dizolvante şi absorbante a o
nismului.

Vechea problemă de a şti dacă corpii străini pot fi absorbiţi
a fost rezolvată, dar i s-au dat diverse soluţii după natura corp
străini.

S-a constatat adesea această resorbţie şi s-a recunoscut cauza
de exemplu pentru resorbţia dinţilor, oaselor, maselor fetale în
şi mai ales a endoteliilor, hematiilor, pigmenţilor şi calculilor urin
Deja de mult s-a studiat de aproape în ce fel procesele vegeta
celulare participă la procesul de incorporare, la schimbarea parţi
la diviziune, la reducerea şi absorbţiile maselor solide.

La multe animale şi plante inferioare, relaţia între celulă şi co
străini, precum şi influenţa acestor corpi, au fost studiate de
Dantec şi de Bary.

De Bary a observat în ce fel terminaţiile protoplasmei plas
diilor incorporează şi digeră în parte corpii străini, pentru a-i
mina din nou după ce au suferit unele schimbări. Tot astfel, co
străini care se găseau încapsulaţi în infuzorii suferă unele schim
caracteristice.

La animale superioare, diferiţi autori au constatat fenomene
loge, dar numai Rokitansky a examinat această problemă
mijloace moderne ; el stabileşte că unii corpi străini şi mai ales
menţii iau naştere în interiorul celulei, după ce aceasta a primit
mente umorale. Virchow confirmă această observaţie şi cons
apoi posibilitatea pe care o au leucocitele de a primi hematii şi d
le transforma în pigmenţi.

Diferiţi autori constată analogia între resorbţia în canalul
gestiv şi absorbţia grăsimilor, în interiorul organismului, prin i
mediul celulelor.

Langhans, studiind resorbţia extravazărilor, găseşte pe
prima dată celule gigante şi urmăreşte mai de aproape rolul lo
resorbţia endoteliilor.

Apoi K611iker publică rezultatul cercetărilor sale as
rolului celulelor gigante în ţesutul osos, dînd acestor celule nu
de osteoclaste sau osteofage. Le găsim pretutindeni, chiar în
normal, unde se produce o resorbţie a osului, formînd lacune.

Cercetările lui Langhans sînt interesante. După el, găsim
stratul superficial al coagulului de sînge, pe care observatorul p

să vadă cu ochiul liber resorbția grăsimilor, alături de leucocite, hematii şi celule gigante care seamănă cu cele din tubercul.

Ele apar în a patra sau a cincea zi şi sînt direct legate de coagulul sîngelui. Cînd sînt situate aproape unele de altele, le putem compara cu un strat de mari celule cilindrice de o lungime şi o lărgime de 1/10 mm. în alte cazuri, ele sînt foarte subțiri. Nucleii sînt de obicei adunați la o extremitate umflată în măciucă. Aceasta e impresia ce ne-o dau celulele gigante care au funcțiunea de organe de resorbție.

în coagulul sîngelui nasc adevărate lacune, pe care Langb ans le compară cu acelea care se observă în resorbția oaselor şi care sînt ocupate de celule gigante. Se recunoaşte că acestea produc o disoluție a sîngelui prin faptul că coagulul este aproape sau la limita acestor celule şi că se colorează în verde.

Langhans a observat o dată, pe preparatele prin disociere, schimbări evidente de formă ale mişcărilor ondulatorii, o detaşare a părților periferice, precum şi trimiterea de prelungiri subțiri, ascuțite, la unele celule gigante. în realitate, nu e rar de a găsi astfel de schimbări de formă.

Celulele gigante pot să introducă în interiorul lor substanțe grase, o substanță verde, precum şi hematii care produc un pigment.

Relația între corpii străini şi celulele gigante a fost studiată pentru prima dată de Rustizky sub direcția lui Recklinghausen,

Deja Kolliker susținea că ele se dezvoltă sub efectul presiunii osteoclastelor, pe cînd Bredichin şi Rindfleisch le consideră ca derivate din celulele osoase.

Tot astfel, Wegener care, puțin timp după Kolliker, a studiat independent de acesta relația între celulele gigante şi corpii străini pe obiecte patologice, declară că celulele gigante nasc prin presiune mai ales (în abcesele cerebrale, în tumorile cerebrale, în anevrismul aortei, la limita osului ros ; el descrie apoi părțile unde se poate produce o resorbție a substanței osoase prin celulele gigante, mai ales la bătrîni care prezintă o atrofie generală osoasă, în careinom, ca şi în resorbția normală a țesutului osos neoformat. Se găseşte mai ales la nou-născuți, pe fața internă a calotei craniului, un depozit roşu care este compus exclusiv din celule gigante. Pe fața internă a craniului se recunosc numeroase lacune pline cu celule gigante corespunzînd cu rugozitățile.

Nu e nici o îndoială că topirea țesutului osos e produsă
mieloplaxe.

Ele sînt într-un oarecare raport cu vasele durei mater, astfel
pereții vaselor sînt înconjurați complet de mieloplaxe. în exempla
mici mai ales, le vedem ieşind chiar din proliferările pereților.
celulele osoase nu s-au observat astfel de procese vegetative, a
că mieloplaxele seamănă cu mugurii pereților vaselor. Wege
crede că celulele pot forma poate vase noi sau țesuturi conjunct
dar nu a reuşit să dovedească aceste modificări ale celulelor mădu

Rustizky a găsit adesea celule gigante în resorbția oso
dar a constatat de asemenea resorbție osoasă fără formarea de ce
gigante, precum şi producerea de celule gigante în os fără resorbți
în fine a găsit celule gigante în părțile moi care se găsesc la o
care distanță de os. Introducînd fibrină, muşchi, oase sau restur
sticlă în sacul limfatic al broaştei, se văd apărînd după un oar
timp celule gigante, sub influența acțiunii corpilor străini. Par
sînt primele indicații asupra adevăratelor celule gigante prin
străini.

Aceste celule ar produce prelungiri contractile care pot să se
taşeze, dar nu s-au putut observa diviziuni. Acest autor descri
asemenea multe celule gigante mobile care se transformă în form
rețea, care nu conțin nuclei şi care se separă în mici celule. Ac
autor observă o uniune de mici celule formînd mari celule gig

El observă două feluri de celule gigante : celule gigante *im*
conținînd grăsimi (sînt. celulele gigante fixe) şi celule gigante m
toare. Deşi găseşte în jurul celulelor gigante corpi străini, au
crede că în locul unde se găsesc celule gigante în tumori, se
înainte oase. Nu sînt motive de presupus că aceste tumori îş
totdeauna originea în măduva oaselor şi că, prin urmare, sînt tu
mieloide, fapt pe care Virchow l-a semnalat deja în lucrare
despre tumori.

Ziegler vrea să atribuie unei metaplazii, în special unei t
formări a celulelor osoase sau cartilaginoase, rolul principal în
marea celulelor gigante, mai ales în encondroame şi osteideondro

Acest autor crede şi într-o diferență de geneză a celulelor
gante ; de aceea o atribuie osteoclastelor, celulelor migratoare,
lelor granulate şi în fine celulelor cancerului.

Curioasă este părerea acestui autor că celulele cancerului
lua naştere nu din celule normale ci chiar din acelea ale cance

Cornii şi eu însumi, am studiat mai de aproape resorbţia muşchilor *la găini* inoculate cu virusul atenuat al holerei găinilor şi am găsit numeroase celule gigante în legătură cu sechestrele muşchilor. Părţile muşchilor degeneraţi sînt înconjurate de o membrană resorbantă. Pasteur a constatat că sechestrul fiind complet absorbit, toate elementele sechestrului trebuie să treacă prin această membrană. Această membrană cuprinde de obicei trei straturi : pătura cea mai internă este în contact cu sechestrul în care s-au găsit numeroase celule gigante ; a doua conţine celule stelate şi fuziforme şi în fine a treia abundă în celule şi în vase. în pătura internă am găsit adesea celule gigante distribuite ca acelea ale lui Langhans la suprafaţa endoteliilor.

Am găsit aproape totdeauna între aceste celule cilindrice, mai întîi pereţi şi vacuole care conţin mari picături de grăsime, apoi numeroase celule gigante mai ales împrăştiate, dar acestea nu conţin grăsimi, nici sub formă de mici picături. De altfel, se găseşte în interiorul lor un pigment galben granulos sau mari fragmente galbene.

Se găsesc aci chiar foarte mari celule gigante cu prelungiri groase bogate în celule şi am observat adesea că ele pleacă de la vasele tinere.

Ele nu seamănă cu celulele, dar cu un bogat înveliş de protoplasma, cu numeroşi nuclei care înconjură corpii străini. în interiorul lor se găsesc adesea bucăţi de fibre musculare degenerate. Cornii dă acestor celule numele de miofage, pe care Mecinikov îl foloseşte mai tîrziu, fără a cunoaşte lucrările lui Cornii. Aceste celule gigante există adesea în sechestre vechi de două sau trei luni ; cit despre mine, le-am găsit în sechestrele recente. Cornii crede că sîntem în prezenţa celulelor limfatice simple, ai căror nuclei se înmulţesc in mod endogen şi dezvoltarea lor ar putea să se explice prin hrănirea cu resturi de ţesuturi.

Sub această pătură de celule gigante, se găsesc uneori celule mai mici prevăzute cu mici prelungiri care, după cercetările mele, ar trebui să fie sigur considerate ca angioplaste, plecînd de la vase unde s-ar putea uşor recunoaşte că acestea sînt muguri vasculari sau chiar vase anastomotice de neoformaţiune. Se vede chiar că vacuolele din protoplasma celulelor conţin grăsimi şi pigmenţi, care trec apoi in vasele corespunzătoare. Celulele grăsoase sînt mai mici pe măsură ce ne apropiem de lumina vaselor.

Cornii de asemenea crede că părţile care produc sechestrul sînt mai întîi incorporate de celulele gigante care le reduc astfel ca să

poată intra în circulaţie şi, la sfîrşit, am reuşit să recunosc legă directă a celulelor gigante cu vasele şi rolul celor dintîi ca mu celulari cu o funcţiune particulară.

Tot astfel am reuşit, cum se vede în prima planşă (fig. 1), recunosc celule gigante în cazurile recente, unde ele înconjură p de muşchi cu o structură bine conservată, care stint la rîndul uneori înconjurate de mai multe celule gigante foarte volumin care sînt în legătură cu celulele gigante ramificate şi acestea . vasele.

Se văd aceste rapoarte în figura 1 (pl. I). în *(s)* se văd fibre culare necrotice înconjurate de resturi, formînd o parte periferic sechestru. în *(l)* se văd lacune în parte cu resturi şi picături de sime. Pe pereţii lor se găsesc celule mai mari, ca şi adevărate c gigante care, în aparenţă, sînt formate din reuniunea elementelor reţilor.

Alte celule gigante *(g')* sînt mai independente, ele conţin menţi şi picături mari şi mici de grăsime ; picături analoge exist asemenea în pereţii *(sp)* acestor lacune, ca şi dedesubtul lor. La feria acestui strat, acest ţesut este încă necrotic şi conţine pic de grăsime şi pigmenţi.

în acest strat se găsesc foarte mari celule gigante *(g'')* şi puri de celule gigante *(g''')* care înglobează împreună fragment resturi de fibre musculare.

* Prelungirile *(p)* acestor celule gigante trec în interstiţiile ţe rilor şi în vasele mici.

Celulele gigante conţin mici picături de grăsime şi pigm ele sînt înconjurate de un ţesut conjunctiv lax cu mari celule loide *(e)*. într-un strat mai adînc, se găseşte un ţesut conjunctiv format din celule fuziforme subţiri *(cz),* unele chiar cu celule rotunde. Se mai găsesc aci grămezi foliculare formate din mic lule *(io)*. Ici şi colo acest ţesut e format din celule gigante mici *(g'')* care emit către periferie prelungiri protoplasmatice mici *(p'),* care *se pun apoi în legătură intimă cu vasele limfati sanguine *(h)*. Aceste celule conţin de asemenea grăsime, dar ac grăsime formează picături mai mici decît acelea de la periferia turei centrale. Uneori, celule gigante *(g')* sînt în legătură cu vas mari *(b')*.

Rezultă din aceste constatări, că celulele gigante au un rol cipal în rezoluţia sechestrului, în sensul că pigmenţii şi ce resturi sînt resorbite şi conduse de celulele gigante în

L a n gri an-s şi R u s t i z k y au bănuit deja această relaţie între celulele gigante şi vase, dar n-au generalizat constatările lor pentru a le aplica la mecanismul resorbţiei. Pentru noi, producţia chiar de celule gigante ar fi stimulată mai întîi de prezenţa unei substanţe musculare necrotizate ; ele nu provin dintr-o nutriţie abundentă, ci dintr-o iritaţie formativă din partea corpului străin.

Celulele nasc astfel din mugurii vasculari, ca precursori ai unei organizări a ţesutului distrus, astfel că celulele gigante sînt, pentru a spune astfel, pionierii noii organizări, avînd funcţiunea de a curăţa materialul străin şi inutil. Masele cele mai mari sînt înglobate şi încapsulate de celule, cele mai mici sînt resorbite, în parte fragmentate, în parte asimilate, dar în general duse în vasele cu care sînt în legătură prelungirile celulare. In realitate, n-am reuşit decît excepţional să constat această legătură între prelungiri şi proliferările vaselor sanguine, dar foarte adesea am reuşit să urmăresc aceste prelungiri într-un sistem de fine meaturi care sînt evident de natură limfatică şi unde s-au putut pune în evidenţă mici bucăţi de sechestre;

Astfel că ne credem autorizaţi să presupunem că la formarea celulelor gigante contribuie nu numai proliferarea vaselor sanguine, dar şi a vaselor limfatice.

In lucrarea sa intitulată *Regenerări şi iniiamaţii ale ganglionilor limfatici,* R i b b e r t studiază regenerarea, în parte prin introducerea de bucăţi de burete de mare şi discută geneza celulelor gigante prin corpi străini.

Ele nasc deja a treia zi şi după opt zile devin foarte numeroase şi voluminoase chiar în preparatele mai vechi. Aceste mari celule gigante derivă deci din elementele introduse în ochiurile corpului străin şi constituie reţeaua nou formată. în primele zile, se formează prin mitoză împrejurul bucăţilor de burete celule stelate polinucleare, reducînd lacunele.

Nodurile reţelei se umflă, nucleii se multiplică şi astfel formează celule gigante care adesea se anastomozează. Cînd ochiurile devin foarte strimte, s-ar putea spune că nu e decît o singură mare celulă gigantă reticulată. M a r c h a n d din contra, acceptă o fuziune a celulelor gigante fără intervenţia prelungirilor • el a găsit adesea leucocite precum şi vacuole. După M a r c h a n d, nucleii în celulele gigante cu corpi străini nu se înmulţesc prin mitoză ; nici R i b b e r t n-a putut recunoaşte mitoze în celulele gigante adulte.

M a r c h a n d face să derive toţi nucleii celulelor gigante din fuziunea celulelor, ceea ce R i b b e r t contestase, căci, evident,

trebuie să admitem o multiplicare. R i b b e r t şi M a r c h a n d
de acord asupra cauzei producerii celulelor gigante; ei admit
vorba de substanţe greu resorbabile, ceea ce L a n g h a n s dov
pentru exsudate şi S s u d a k e w i t s c h pentru fibrele elastice.
doua formă de celule gigante ar lua naştere în endotelii, care
îndoială proliferează în jurul corpilor străini şi prin multipli
nucleilor. în tuberculoză, d-nii K l e b s, K 6 s t e r şi L i b i m e
susţinut acest fel de producere şi B i 11 r o t h văzuse deja născîn
celule gigante în sinusul limfatic.

Aceşti autori admit că leucocitele şi globulele limfatice (p
nind din endotelii) participă la producerea de celule gigan
aceasta o susţin de asemenea Z i e g l e r, B i r c h - H i s c h f
B a r t h, M a u r e r, H a n s e n etc. După R i b b e r t, deosebirea
există între aceste două forme de celule ar fi că acestea sîn
mari şi mai bogate în nuclei provenind din reticulum.

Celulele gigante sînt singure în relaţie cu corpii străini mai
pe cînd celulele endoteliale nu primesc decît corpii străini mai
Ultimele ar fi mai puţin rezistente, ele ar conţine grăsimi şi ar
punctul să degenereze. Unii autori care au studiat geneza cel
gigante ale corpilor străini pe diferite obiecte şi prin divers
tode, au ajuns la concluzii foarte diferite.

Era vorba mai întîi să se afle dacă celulele gigante ale tu
lozei n-ar trebui să fie considerate ca celule gigante prin
străini sau dacă, pe lîngă celulele gigante specifice, s-ar găsi
berculoză alte celule gigante banale, formate în jurul corpilor s

L a n g h a n s şi N ă g e l i au observat deja că în resorbţia
vazatelor sanguine apar celule gigante conţinînd pigmenţi şi h
care, în ce priveşte forma, corespund celulelor gigante ale tu
lozei ; într-adevăr se găsesc astfel de celule şi în tuberculoz
exemplu: în splină, în pulmoni (T h i e r f e l d e r), în apropier
berculilor; probabil că nu e vorba de celule gigante tuberculoa
de celule gigante prin corpi străini.

K r i i c k m a n n observase de asemenea că în formaţia c
riziformi, deci în tuberculoză, se găsesc celule gigante prin
străini, conţinînd pigmenţi. într-un alt caz cronic de osteomiel
abcese ale coapsei, traiecte fistuloase şi osteită rarefiantă, se g
în mijlocul celulelor gigante din vecinătatea fragmentelor de os
mezi foliculare de celule. în acest caz nu s-au găsit nici ad
tuberculi, nici bacili ai tuberculozei, dar numai stafilococi ; c
gigante nu fură găsite decît lîngă corpul străin. Fără îndoială,

berculoza adevărată se găsesc în afară de celulele gigante ale tuberculozei, celule gigante prin corpi străini. Nu ezit deci să consider ca celule gigante prin corpi străini celulele gigante care se găsesc în tuberculoză în ţesuturile scleroase şi care conţin grămezi de pigmenţi, mari fibre elastice şi uneori cristale sau concreţiuni calcare, care sînt în raport cu ţesuturile vecine prin prelungiri şi care adesea permit să se recunoască că îşi trag originea din mugurii vasculari. In tuberculoza articulaţiilor in care !se uită catgut, se formează totdeauna cu timpul, celule gigante în jurul catgutului ; e interesant de constatat că mai mulţi ani după introducerea catgutului, se mai găseau acolo celule gigante, fapt constatat de Lubarsch, Meyer, Kruck>mann. In cazuri mai vechi, fibrele erau calcificate.

într-adevăr, corpii străini, chiar în interiorul celulelor gigante, au o tendinţă să se calcifice, căci împrejurul corpilor străini se produce o capsulă endogenă concentrică care apoi se calcifică, fie că e vorba de bacili ai tuberculozei alteraţi, de fibre elastice, de bucăţi calcare sau de orice corp străin voluminos. în realitate, nu toţi corpii străini persistă în celula gigantă; aceasta poate să dispară înainte ca corpii străini să fi suferit o schimbare asemănătoare. Stratificarea concentrică, care se formează la suprafaţa corpilor străini, trebuie să fie considerată ca o acţiune periodică a celulelor gigante asupra corpilor străini şi e datorită unei dispoziţii generale a organismului de a îngloba corpii străini.

Pentru a explica formarea eoncreţiunilor calcare concentrice în celulele gigante, Kriickmann citează concreţiuni calcare în glanda coccigee, pe care crede că le poate interpreta, cum a făcut-o Ernst, considerîndu-le drept calcificări ale vaselor, Kriickmann îşi închipuie procesul în modul următor : celulele gigante ar fi tocmai endotelii ale unei cavităţi limfatice perivasculare care, după degenerarea calcară a vaselor, provoacă proliferări şi produc celule gigante. Această ipoteză, de origine endotelială, perivasculară, ar fi verificată de unele constatări foarte izbitoare, după care ar exista o relaţie directă între prelungirile celulelor gigante şi pereţii lumenului.

Bazîndu-ne pe propriile noastre cercetări, nu putem împărtăşi această părere decît în parte şi sîntem dispuşi să admitem mai multe feluri de producere a corpului străin stratificat în celula gigantă, chiar în ganglionii limfatici. Mai întîi, se găsesc în celulele gigante corpi străini care nu corespund nici chiar din punct de vedere al mărimii lor, unui perete vascular. Apoi, se găsesc în celulele gigante mase hialine, concentrice, formate din fibrină, care puţin cîte puţin

se calcifică şi, în fine, se produc celule gigante în interiorul vas
de origine endotelială, unde protoplasma proliferând în inter
vaselor, poate îngloba trombusuri mai ales hialinizate şi chiar t
formate în mase concentrice calcare.

Chiar celulele gigante se pot calcifică, dar niciodată sub f
de corpi străini concentrici, căci nu există tranziţie între aceşti
şi protoplasma celulei. O altă chestiune importantă este de a şti
celula gigantă o dată formată, e susceptibilă de a înghiţi c
străini mai mari. Această problemă este de asemenea în relaţi
proprietăţile amiboide ale celulei. E evident că unele celule gi
pot emite prelungiri fine protoplasmatice. Am reuşit să obse
aceasta în peritoneu, în epiploon, la începutul tuberculozei. Dar
mai multe celule gigante nu au proprietăţi amiboide şi chiar a
celule în parte mobile nu mi se par apte să primească prin pr
girile lor fine corpi străini mai mari. Din contra, în formarea
lelor gigante, înglobarea corpului străin de către protoplasma
şi mobilă este uşor realizată, căci prezenţa corpului străin chiar
voacă funcţiunea celulei gigante.

Pare să rezulte din majoritatea observaţiilor că celula gi
este în relaţie intimă, de o parte cu vasele, de altă parte cu
străini şi aş putea adăuga încă că celulele gigante formează
prelungiri sub formă de muguri vasculari sau hiperplastici.

Pentru a elucida această problemă, am întreprins o serie de
rienţe introducînd la iepuri şi cobai bucăţi de celuloid în for
caiete (Maximov) ; apoi lame de sticlă, bucăţi de soc, care a
mai întîi introduse in culturile de tuberculoză, acoperite de ba
chiar pătrunse de aceştia. Au fost apoi curăţate la suprafaţă,
a fi introduse în peritoneu sau în ţesutul celular subcutan ;
cîteva zile sau cîteva săptămîni au fost scoase, colorate şi exa
pe secţiuni proaspete. Se obţin astfel imagini foarte instructiv

S-a lăsat în peritoneul unui iepure o bucată de soc îmbib
o cultură puţin virulentă de bacili ai tuberculozei. Peritoneul
schimbat şi nici n-a devenit mai tîrziu tuberculos. Bacilii erau
şi nu au produs tuberculoza.

Totuşi, s-a produs o masă scleroasă uşor inflamată în jur
pului străin, cu vase indurate care pătrund în masa socului
fig. 3). Dar se găsise deja mai înainte, în masa socului, în ca
corespunzătoare, o masă omogenă roşiatică. Aceste cavităţi
iasă din vîrful vaselor sau sînt cel puţin în relaţie cu ele. E
evident de o formaţie protoplasmică. căci bucăţile de diferite

siuni conţineau un nucleu *(s)* sau chiar *(s')* mai mulţi nuclei. Cei din urmă seamănă cu celulele gigante în măciucă, cu nuclei periferici care se găsesc adesea în relaţie, prin pediculele lor, cu vasele.

Dar chiar în pereţii vaselor se recunosc astfel de celule mici *(s'')*. Apoi mai e interesant de observat că şi cavităţile socului sînt tapisate cu o pătură de celule analoge. Se mai găseşte în cavităţi o reţea fibrilară *(f)*, mase roşiatice granuloase *(x)*, o pătură hialină dintr-o substanţă coagulată, probabil fibrină hialinizată Se poate deci constata că aceste cavităţi sînt pline mai întîi cu mase coagulate, care după ce vasele s-au dezvoltat, se organizează diferit şi sînt mai tîrziu înlocuite prin elemente celulare. Chiar înainte de organizarea definitivă, o invazie de celule se constituise şi se dezvoltase din exsudate, de o parte ca muguri vasculari de celule gigante şi de altă parte ca un depozit epitelial.

într-o secţiune transversală a socului, se recunosc tot astfel, diferite mase figurate (pl. I, fig. 2) : mai întîi mase hialine exsudative *(h)*, globuli formaţi dintr-o reţea *(hv)*, mai departe mase roşii granulate şi vacuolare *(v)*, mase violete-cenuşii *(m)*, fibrină, mase cu vacuole hialine, hematii în parte umflate *(b)* şi mai departe, elemente celulare.

Se mai găsesc cavităţi care conţin elemente mononucleare cu multă protoplasma palidă, apoi celule mononucleare mai mici, dar analoge, care se prelungesc şi produc în unele cavităţi ţesuturi fibroblastice *(fg)*.

între aceste elemente se pot recunoaşte celule analoge dar mai palide ; în plasma lor, găsim (tratată după Heidenhain) nuclei coloraţi în cenuşiu închis *(pz)*. în fine, găsim în multe cavităţi celule gigante, dar în primul rînd mari mase hialine omogene *(hg)* sau lobuiate. Alte celule gigante mai mici au o coroană de mici nuclei *(g)*. în fine, o cavitate e ocupată de o celulă gigantă foarte mare *(gm')* unde se poate distinge un pedicul *(p)* şi un cap *(e);* acesta e caracterizat nu numai printr-o aglomerare de mari nuclei ca în tuberculi, dar se recunoaşte acolo o structură caracteristică în bastonaşe sau analogă cu palisadele celulelor periferice *(t)*. în interiorul celulelor gigante se observă numeroase celule necrozate palide *(n)*, precum şi vacuoile. în fine, trebuie să mai menţionăm o formaţie particulară *(x)*, tocmai o reţea de fibre roşii care iese din septul socului, evident un exsudat hialin. Se poate deci vedea în această figură că, din lichidul peritoneal, o serie de elemente pătrund în interiorul socului.

în primul rînd e important să constatăm schimba

părţilor lichide.

Acestea sînt formate nu numai din fibrină, da
menea formaţiuni speciale, de exemplu mase e
forme : de bulă, de membrană, de fascicule, de r
mase palide şi omogene care se pot considera u
fiind că sînt prevăzute cu nuclei care iau naşt
mediul celulelor. în plus, mai găsim granulaţiun
mici, colorate în albastru sau în cenuşiu. în ac
mai tîrziu, apar şi leucocite polinucleare şi ici şi
sarea cavităţilor printr-un fel de epitelii sau de c
nulaţii cenuşiu închis, ca şi formarea de celule
invazia vasculară, sînt foarte remarcabile. Celu
parte prevăzute cu un pedicul, cu o extremitate r
uneori o margine striată. în interiorul marilor cel
elemente celulare necrotice şi se poate presu
format în jurul elementelor necrozate, ca celule
străini. în orice caz, această interpretare e ma
constînd a admite că celulele gigante însăşi a
confluenţă de celule, căci ar trebui atunci să
celulare ale celulelor vii, cel puţin ca în mase
moarte. Din contra, nu se poate recunoaşte lim
vii. La marile celule mononucleare, se observă
cariochineză, în timp ce n-am putut-o observa
preparaţiile colorate după Ehrlich, nu recuno
lozei.

în ultimii ani s-a format o părere după care
ar lua naştere sub influenţa corpilor străini. A
poate fi complet admisă. E foarte important să
aceste păreri. Nu e vorba aci de celule gigante
pilor străini, ci de acelea care se nasc în proc
au fost considerate pînă acum ca celule gigan
tuberculoza aparentă a ochiului, Pagenst
Wegemann, au găsit în special că e vorba
corpi străini, cu celule gigante, care au fost gă
getaţia conjunctivei şi în fibrele irisului, care
priu-zisă a nodulilor cu celule gigante. în al
sarcoame şi carcinoame cu celule gigante, în
analoge cu tumorile, cărora li se poate atri

gigante cu corpi străini. Nu putem trece peste acest punct, fără a cita lucrarea foarte conştiincioasă a lui Kriickmann.

Nu e exact să susţinem, cum fac diferiţi autori, că Kriickmann atribuie exclusiv formarea celulelor gigante în tumori, acţiunii corpilor străini. Din contra, el nu consideră ca atare decît unele celule gigante în tumori şi în acest caz trebuie ca corpii străini să fie vizibili, în aceste tumori, celulele gigante sînt de obicei inegal răspîndite şi le găsim mai ales la locul unde se găseşte un corp străin, în această privinţă, există cazuri foarte interesante. Sînt acelea în care focarele locale hemoragice produc o proliferare celulară şi celule gigante pigmentare care se pot uşor confunda cu produsele tuberculoase. Absenţa tuberculilor şi bacililor suprimă orice incertitudine, într-un alt caz, era vorba de un abces osos în care, după operaţie, s-a produs o formaţie granuloasă, unde s-au găsit leucocite şi celule gigante cu nuclei periferici, precum şi concreţiuni calcare încapsulate, dar nu tuberculi şi bacili. într-un alt caz, era vorba de o tuberculoză cu celule gigante cu corpi străini, dar în acest caz nu s-a putut găsi totdeauna uşor cauza formării celulelor gigante, căci s-au găsit celule gigante conţinînd în acelaşi timp corpi străini şi bacili. Trebuie de asemenea să relevăm aci faptul că nu trebuie să considerăm orice celulă gigantă, conţin'înd hematii şi pigmenţi, ca celulă gigantă prin corpi străini, cînd se ştie că numeroase celule gigante din tuberculoză sînt produse de muguri vasculari ; uneori aceşti muguri pot să conţină de la început pigment, care ne oferă indicaţii asupra originii celulelor gigante. Tot astfel, prezenţa granulaţiilor în celulele gigante nu dovedeşte fără rezervă că ele sînt de aceeaşi natură cu celulele gigante prin corpi străini, căci unele produse de degenerescentă celulară pot fi calcificate chiar în interiorul celulei. Există şi o altă posibilitate, ca celulele gigante să primească ulterior corpusculi călcări, ceea ce nu se poate nega *a priori.*

Kriickmann în lucrările sale, a considerat foarte importantă problema de a şti dacă celulele gigante aparţin sau nu tuberculilor ; mi se pare că e foarte greu de răspuns la această chestiune, căci nu e sigur că adevăratele celule gigante din tuberculoză se produc totdeauna într-o oarecare distribuţie clasică. într-un alt caz, el a găsit în tuberculi fibre de catgut sau corpi amilacei care au cauzat formarea de celule gigante.

Pentru tuberculoză, putem prin urmare considera ca sigur că adesea producerea de celule gigante poate fi atribuită prezenţei cor-

pilor străini dar că, în majoritatea cazurilor, ele au propria lor
neză, într-adevăr, într-un examen superficial, s-ar putea confu
uneori granulaţiile produse de celulele gigante cu tuberculii ;
putea uşor evita acest inconvenient dacă s-ar face o observa
atentă în ce priveşte geneza celulelor gigante în tumorile epiteloi
trebuie în primul rînd să considerăm raporturile lor cu corpii stră
Cercetările noastre confirmă în general indicaţiile date de aut
Găsim în realitate celule gigante prin corpi străini, care co
cristale de colesterină, cristale de grăsimi, produse mortificate, ce
plate şi substanţe epuizate. Adesea găsim bacili, leucocite şi alte
elemente corpusculare care pot să se introducă ulterior în celulă.

în ce priveşte originea celulelor, se admite o origine epiteli
precum şi o origine conjunctivă. Criteriul pentru originea epiteli
mai ales pentru epiteliile glandelor sebacee, rezidă, după Go
mann, dar mai ales după Kraus, în asemănarea nucleilo.r, în
tificarea fibrilară a masei protoplasmice, ca şi în cimentul celul
epiteliale. în cazurile lui Kriickmann, mici celule gigante car
conţin corpi străini par să provină din epitelii, pe cînd celulele
gante ale corpilor străini corespund tipurilor lui Langha
Kriickmann crede de altfel că ar putea deduce originea lor nu
după structura polimorfă a nucleilor, ca şi după culoarea, form
structura nucleolilor. Dar, mai ales sediul celulelor gigante între
telii formează un criteriu sigur pentru acest autor. Vom vede
acest criteriu trebuie restrîns, căci nu numai că leucocitele care
naştere între epitelii nu produc celule gigante, dar celulele gi
care derivă din mugurii ţesutului conjunctiv pot pătrunde de ase
între epitelii. în ce priveşte conţinutul în colesterină, Kriickm
crede că va putea conchide, după prezenţa sa, originea celulelo
gante din vasele limfatice ; dar am văzut că nu se poate con
după conţinutul celulelor gigante, asupra originii lor, nici cîn
vorba de cheratohialin sau de glicogen.

Motivele invocate de alţi autori pentru a putea dovedi ori
epitelială a sistemului dermoid sînt încă mai puţin evidente ;
vorba aci, după constatările lor, ca şi după acelea ale mele, de
celule de origine diferită, care în realitate se dezvoltă în mare
în jurul corpilor străini, material mort funeţionînd de asemenea
corp străin şi contribuind la formarea lor. în realitate, găsim în
riorul lor celule care nu sînt moarte, dar numai degenerate, ce
ne obligă să fim foarte rezervaţi pentru unele celule gigante, ca
sînt celule gigante ale corpilor străini, dar care, cum pres

Kruekmann, trebuie să fie considerate ca rezultînd dintr-o proliferare abundentă de celule cu o metamorfoză protoplasmatică regresivă. Această concepţie nu e atacabilă, dar ea nu explică toate posibilităţile.

înainte de a intra în studiul celulelor gigante care sînt un factor esenţial în unele sarcoame, trebuie să ne ocupăm în primul rînd de celulele gigante care trebuie să fie considerate ca celule gigante prin corpi străini şi prin urmare ca părţi accidentale ale tumorilor. Kriickmann mai ales admite această ultimă posibilitate, bazîndu-se pe două cazuri, fără a avea intenţia să reducă, cum pretind ceilalţi, toate sarcoamele cu celule gigante, la corpi străini. Primul, tumoare a glandei tiroide, este format dintr-un ţesut conjunctiv cu infiltraţii de leucocite, degenerescentă mucoasă şi hiperemie. în ţesutul conjunctiv pătrund fascicule fuziforme de mari celule gigante (tip Langhans) conţinînd glicogen şi pigmenţi ai sîngelui, ca în alte celule ale sarcomului.

într-un alt caz, celulele gigante erau răspîndite difuz, ca şi celulele gigante ale măduvei osoase, cu tendinţă către mici celule gigante.

în metastază s-au găsit aceleaşi celule. în acest caz, celulele gigante fac parte integrantă din tumoare. Ca în primul caz, celulele prezintă aspectul celulelor gigante ale lui Langhans şi se găsesc în jurul bucăţilor de pigmenţi j deoarece ele conţin pigmenţi şi glicogen şi mai ales deoarece nu sînt răspîndite în mod difuz, dar limitate la cîteva locuri, Kriickmann bănuieşte că aceste celule sînt datorite corpilor străini.

într-un alt caz, se formează îndărătul apofizei mastoide o tumoare neregulată, cu creştere la început lentă, apoi rapidă, cu o capsulă de o mare consistenţă, de o culoare galbenă-roşiatică, cu straturi strălucitoare hialine şi dure. Tumoarea este formată în parte dintr-un ţesut conjunctiv foarte infiltrat cu celule şi dintr-un pigment granulos conţinînd fier. între lamele conjunctive se găsesc mase hialine, care dau reacţia amiloidului. Micile fragmente hialine sînt înconjurate de celule gigante granuloase, avînd în parte un corp hialin şi nuclei situaţi la periferie. Se recunosc ici şi colo caverne, care seamănă cu foliculii glandei tiroide, cu un conţinut coloidal şi tapisate cu celule plate. Ţesutul fibros face loc unui ţesut osos. în noduli mai mici, ţesutul conjunctiv este mai abundent, dar e bogat în celule gigante răspîndite difuz.

în timp ce, în primul caz, după Kriickmann însuşi, e vorba de o adevărată tumoare cu celule gigante răspîndite difuz, fără corpi

străini, tumorile din al doilea şi al treilea caz sînt considerate tumor cu celule gigante prin corpi străini... căci în realitate celulele gigant apar numai acolo unde se găsesc corpii străini.

Dacă examinăm mai de aproape descrierea acestor tumori, aflăr mai întîi că în prima tumoare găsim pretutindeni, în afară de celu lele fuziforme, celule polinucleare, mai mici totuşi, care evident s-a format primele.

Această tendinţă este mai evidentă în ultimul caz. Aci găsim î realitate o substanţă amiloidă, dar şi un ţesut osos cu numeroas osteoblaste. Cavităţile cu un conţinut amiloid şi cu celule gigan sînt considerate drept cavităţi limfatice, cu endotelii foarte îngro şate, în care fibrină este amiloidă şi degenerată şi produce iritaţiun determinînd producţia de celule gigante.

Nu putem accepta fără rezervă această părere. în primul rîn Kriickmann constată deja că în cele mai mici tumori, probab metastatice, celulele mari sînt difuz răspîndite, că sînt transforma în parte în amiloid şi că formarea osului poate chiar contribui producerea de celule gigante, că substanţa amiloidă este în relaţ intimă cu vasele, şi că ea ia naştere din celulele gigante şi chiar d trombusuri ; sîntem deci autorizaţi să presupunem o naştere de va caracteristice şi atipice, cu celule gigante primitive. într-adevăr, e afară de îndoială că o mare parte din celulele gigante îşi datorea formarea lor corpilor străini ; mă cred autorizat totuşi să presup că în toate cazurile lui Kriickmann, în afară de celulele gigan prin corpi străini, erau şi celule de origine diferită. De unde conch după cercetările mele, că celulele gigante se dezvoltă pe cor străini şi în jurul corpilor străini, acolo mai ales unde ţesutur însăşi au o predispoziţie să producă celule gigante.

Dacă clasificarea cazurilor lui Kriickmann a fost interesan va fi şi mai interesant să analizăm ordinea ideilor acestui autor, c el interpretează cazurile sale cum se face de obicei, fără a căuta pătrundă în geneza tumorilor şi a celulelor în general.

în ce priveşte originea celulelor gigante, el se pronunţă per originea endotelială, căci tranziţia între endotelii şi celule giga poate fi uşor urmărită.

Meyer este de o părere contrarie; el consideră două fe de celule gigante, unele care se dezvoltă în jurul unui material in ferent (soc, catgut), altele care nu derivă din materiale indiferen acestea corespund numai tipului lui Langhans. Kriickmann dem

strează că nu se poate susţine o astfel de diferenţă, deoarece corpii străini necrozanţi pot produce diferite forme de celule gigante.

Chestiunea influenţei celulelor gigante asupra corpilor străini amiloizi este de un foarte mare interes în prezenţa teoriilor predominante asupra scopului formaţiunii lor. M a n a s s e crede că a dovedit topirea fragmentelor epiteliale în celulele gigante, pe cînd K r i i c k m a n n crede că aceste observaţiuni sînt datorite numai direcţiei cupelor şi altor cauze accidentale ; totuşi grăunţele de grîu pot fi fragmentate prin activitatea celulelor gigante. K r i i c k m a n n crede chiar a fi observat că catgutul este mai sfărîmat şi mai desfăşurat în interiorul celulelor gigante decît la exterior.

Există contra acestei păreri un material de demonstraţie abundent care arată cum corpii străini conţinuţi în interiorul celulelor gigante se transformă foarte puţin şi adesea chiar de loc.

Chestiunea de a şti dacă corpii străini sînt înglobaţi de celulele gigante complet dezvoltate, nu a fost elucidată şi cît despre chestiunea de a şti dacă celulele gigante nasc din una sau mai multe celule. K r i i c k m a n n admite ambele posibilităţi. Noi sîntem de altă părere relativ la această chestiune ; nu negăm dreptul de a conchide, prin analogie cu cunoştinţele noastre, relativ la diviziunea ceilulelor pentru formarea de celule gigante, dar nu e admisibil să afirmăm un proces care nu are analogie cu cunoştinţele noastre asupra celulelor în general, mai ales cînd nu posedăm încă demonstraţia directă.

Pot susţine că modul general de formare a celulelor gigante, în cele mai multe sarcoame, e bine stabilit. E vorba de mitoze hipertrofice, atipice şi multipolare, precum şi de endotelii hiperplastice şi proliferate. Explicaţia formării celulelor gigante prin muguri celulari este neîndoielnică şi concepţia lui W e i g e r t în ce priveşte originea tuberculilor celulelor gigante poate fi admisă pentru unele cazuri. Contra acestor păreri se ridică argumentele lui K r i i c k m a n n; acest autor explică formarea celulelor gigante printr-o fuziune celulară. O astfel de părere nu poate fi admisă. Totuşi K r i i c k m a n n crede că s-ar putea admite această părere, ţinînd seama de absenţa membranei celulare. Celulele vecine ar putea uşor să fuzioneze, cînd, printr-un proces patologic, substanţa intermediară a fuzionat. Această concepţie e eronată, căci nu membrana celulară decide individualitatea celulelor, ci raportul celulei cu nucleul.

Se poate admite după K r i i c k m a n n, că substanţele care nu pot fi învinse de o celulă, ar da naştere unei uniuni de celule. Dar K r u c k m a n n confundă fuziunea celulelor cu unirea celulelor într-o

singură celulă. E adevărat că celulele degenerate pot să fuzioneze dar nu e admisibil,, că, fuzionînd, ele se transformă într-un organism celular ca celula gigantă. Se întîmplă adesea că nu se vede la mi- croscop limita unui grup de celule, dar metode mai bune şi micro- scoape mai puternice pot înlătura greşeala. In orice caz nu sîntem autorizaţi în acest caz să vorbim de celule gigante. Chiar cînd credem că recunoaştem alte celule la periferia celulelor gigante pe cînd centrul pare omogen iar nucleii par fragmentaţi, chiar cînd credem că recunoaştem în eellula gigantă diferite celule şi cen trozomi, nu trebuie să conchidem că e vorba de o fuziune a celu lelor în una singură ; mai degrabă trebuie să admitem o *diviziun incompletă a nucleilor celulelor.* Bineînţeles, această posibilitate există în multe cazuri ; ea este adesea explicabilă printr-o mitoz complicată şi atipică.

Chestiunea foarte importantă a formării celulelor gigante pri diviziune simplă sau indirectă a nucleilor este abia tratată d K r i i c k m a n n. Acest autor n-a găsit decît rar mitoză în celulel gigante şi crede, ca şi W e i g e r t, că ar putea face să provin nucleii printr-o simplă fragmentare. Argumentele acestui autor n sînt de loc convingătoare. Deoarece diviziunea nucleilor se face ac cu o rapiditate excepţională, autorul presupune că diviziunea nu cleilor nu se face prin diviziune indirectă şi complicată, ci pri diviziune directă. Dar această diviziune este o presupunere vag . ca aceea a fuziunii celulelor bazată pe singurul fapt că celulele n au membrană. K r i i c k m a n n recunoaşte totuşi că simultan c producerea de celule gigante, se recunosc mitoze . în endotelii. Da găsim mitoză în diferite stadii şi e sigur că o diviziune a celulel prin mitoză şi mai ales prin aceea în care o celulă dă naştere la m multe celule fiice, poate să se facă eventual mai repede decît diviziune directă. în orice caz, se observă în sarcom un număr a de mare de mitoze şi mai ales de mitoze gigante multipolare (ve figurile) care adesea sînt greu de interpretat, încît se poate presu pune că de cele mai multe ori aceste celule gigante se formeaz şi se înmulţesc printr-o astfel de diviziune şi astfel ele conţin număr atît de mare de nuclei. în realitate, se observă uneori bipa tiţia celulelor gigante care duce din timp în timp la formarea mai mulţi nuclei, dar de obicei e vorba de o singură mitoză gigan care duce la formarea de numeroşi nuclei. O astfel de diviziu celulară bruscă se face foarte repede, mult mai repede decît simp diviziune repetată şi decît fragmentările, astfel că abia se poa

observa. De curînd, această concepţie a fost confirmată de Wakabayashi (Virch. Arch., 1911, 224, 3) care demonstrează că centrul celulei gigante cu numeroşi nuclei periferici reprezintă de obicei un singur centrozom, fapt pe care eu puteam să-1 confirm pe piese tuberculoase şi sarcomatoase tratate după Heidenhain. Există adesea acolo cellule gigante, mai ales în noile formaţii inflamatorii unde nu se mai observă mitoză. Acestea se divid probabil în alt mod decît cel menţionat mai sus, totuşi n-am observat nici diviziunea directă, astfel că poate e vorba şi aci de o diviziune indirectă, dar care se face aşa de repede, că nu i se poate observa rezultatul, într-adevăr, găsim acolo adesea cromozomi centrali. Ar fi deci posibil, ca în majoritatea noilor formaţiuni, mitozele să aibă mai multă stabilitate decît în procesele care conduc la formarea de celule gigante ale tuberculilor şi în care impulsiunea formativă nu e urmată decît de un stadiu de mitoză foarte scurt. Şi aci e vorba probabil de mitoze gigante, căci am avut impresia că aceste celule gigante se nasc deodată, că ele nu se formează şi nu se măresc succesiv şi că nici nucleii nu se înmulţesc succesiv, ci că celulele primesc deodată abundentul material nuclear. într-adevăr, în aceste celule se constată adesea un singur şi foarte mare centrozom, ceea ce permite să se conchidă la o singură mitoză gigantă ducînd la formarea de numeroşi nuclei.

II

CELULELE GIGANTE IN TUBERCULOZĂ

1. OBSERVAŢIUNI ISTORICE

Rokitansky descrie deja în 1855 celule gigante în diverse neoformaţiuni şi de asemenea în tuberculi, sub denumirea de „celule mame multinucleate", dar fără să le atribuie o semnificaţie specială. Rokitansky menţionează aceste celule în tratatul său de anatomie patologică, dar fără a reproduce nici situaţia particulară a nucleilor, nici forma sau prelungirile celulelor gigante. El nu descrie nici structura tuberculului în relaţie cu aceste celule. In orice caz, el încearcă să explice formarea lor în urma unei dezvoltări, unei înmulţiri endogene a nucleilor.

Virchow descrie tot astfel formaţiuni semănînd cu mieloplaxele, în peritonita tuberculoasă. EH găseşte regulat aceste forma-

ţiuni în tuberculoză, dar fără a le da o mai mare importanţă. Ele conţine pînă la 30 nuclei, dar nu dă detalii asupra dezvoltării s topografiei lor în tubercul. Totuşi el descrie în tuberculul fibros m granulaţiuni sau grămezi fin granuloase, înconjurate de o pătu groasă de ţesuturi conjunctive, prevăzute cu un lumen. Aceste g nulaţiuni sînt uneori aşa de apropiate, că apar ca segmentele un tub conturat. Virchow presupune că e vorba de vase limfati cu un endoteliu în proliferare. Aceste formaţiuni conţin în afară celule plate sau ovale epiteloide, celule gigante, dar care nu sî descrise mai amănunţit. Aceste date sînt mai ales interesante pent că stabilesc procesele speciale de proliferare a vaselor limfatice tuberculoză. E. Wagner găseşte de asemenea regulat celule gigan cu scurte prelungiri în tuberculoza ficatului şi F. Busch desc grămezi de nuclei, fără contururi precise, în interiorul tuberculul coroidei.

Dar numai Langhans a studiat mai precis celulele gigar tuberculoase, cu nuclei periferici, recunoscînd în ele un semn cara teristic al tuberculozei. Acest autor a găsit aceste celule mai al prin disocierea nodulilor tuberculoşi ai pleurei sau peritoneului.

Trebuie să notăm mai ales descrierea prelungirilor acest celule. Ele se ramifică şi pot să se şi îngroaşe la o oarecare distan de corpul celulei, conţinînd granulaţiuni grăsoase. Ele consistă dintr substanţă foarte palidă, aproape omogenă- cu o structură fin fibroasă conţin ici şi colo un nucleu. Uneori aceste prelungiri pleacă de la ce două extremităţi ale axului longitudinal. Pe cînd prelungirile sînt foa palide, protoplasma ia o nuanţă foarte închisă sub acţiunea ac dului cromie şi este izolată de prelungiri printr-o zonă care co ţine granulaţiuni grăsoase. Nucleii situaţi la periferie dau uneo impresia epiteliilor cilindrice ale unei glande, cu atît mai mu cu cît părţile granuloase din centrul celulei se detaşează ades mai mult sau mai puţin de nuclei. In general, celulele din centr fuziforme, sînt ataşate acestor celule. Multe celule gigante m prezintă la periferie sau de partea celulei un înveliş clar şi str lucitor, uneori ca un inel. Acest înveliş pare constituit din fo maţiuni lungi fuziforme. Faţa interioară e netedă, dar în grosim sa găsim adesea mici celule rotunde, care emit mici proeminen în interior, pe cînd suprafaţa exterioară pare neregulată. Langhans nu se pronunţă în ce priveşte semnificaţia acestui inel, c bănuieşte că e vorba de un depozit venit din exterior. Celule gigante sînt de altfel situate în spaţii care lasă liber un spaţ

inelar sau sînt înconjurate de o zonă formată din elemente fuziforme care înconjură celulele şi care fac loc unei mase omogene-Langhans crede că acest înveliş înseamnă o secreţie sau o confluenţă a unor celule, pe cînd în realitate e vorba aci, cel mai adesea, de formarea de vase sau de muguri vasculari.

în ce priveşte geneza -acestor celule gigante, autorul observă cu dreptate că e greu de admis o confluenţă a mai multor celule, pentru că o astfel de naştere de celule nu e demonstrată în histologia animală. Numai la plasmodiile hixomicetelor şi, aş adăuga, în fecundaţia ovulului, se cunoaşte un astfel de proces. Langhans crede că poate să explice geneza celulelor gigante din elemente mai mici ale tuberculului, prin proliferare celulară, precum şi din celulele stelate sau prevăzute cu prelungiri palide, dar s-au găsit şi figuri care pledează pentru confluenţa mai multor celule, mai ales cînd învelişul era bine dezvoltat.

în 1867, un an înainte de apariţia lucrării lui Langhans asupra acestei chestiuni, Rindfleisch încearcă să explice modul de formare al tuberculului în tratatul său de histologie patologică.

Bazîndu-se pe observaţiile sale asupra tuberculilor epiploonului la copii, la care constată dispoziţia constantă a tuberculilor aproape de vase, el conchide că ei provin din endoteliile vasculare. El nu se ocupă în mod special de celula gigantă, care nu era încă cunoscută la această epocă : totuşi, spune că a întîlnit în tuberculi mari mase palide, puţin alungite, prevăzute cu prelungiri fine, ascuţite, situate în interstiţiile ţesutului conjunctiv, pe care le acoperă cu prelungirile ior. Nucleii sînt numeroşi şi situaţi imediat după membrana celulară.

Din descrierea lui Rindfleisch şi din figurile care însoţesc lucrarea sa, rezultă că era vorba de celule gigante.

Deichler, Buhl, Colberg şi Manz admit aceeaşi origine pentru tuberculi.

Langhans susţine contrariul ; el consideră celula gigantă ca o individualitate, căci a găsit celule gigante în porţiunile de epiploon unde nu erau tuberculi. Langhans se înşală cînd pretinde că nu e nici o relaţie între celulele gigante şi vase. E adevărat că la limita tuberculilor, vasele încetează să existe sau înconjură tuberculii ; dar trebuie să ne amintim, relativ la formarea tuberculilor, că nu ies din vase, nu sînt în legătură cu lumenul vasului, nici nu prezintă caracterele vaselor normale, astfel că nu se poate observa decît după un examen special legătura acestor formaţiuni cu vasele.

K6ster (1869), făcînd cercetări asupra fongozităţilor din arti-
laţii, ne aduce o comunicare foarte importantă asupra celulelor giga
El descrie foarte amănunţit tuberculii şi raporturile elementelor c
îi compun, numindu-i „foliculi tuberculoşi", desemnaţi mai tîrziu
alţii sub numele de „foliculii lui Koster", cît şi legătura constantă
celulelor gigante cu celulele epiteloide şi celulele embrionare în
ziunile tuberculoase. K6ster crede că tuberculii se dezvoltă din
teliile vaselor limfatice.

Klebs demonstrează că în tuberculii diafragmului, celulele
gante nasc din endoteliile vaselor limfatice. în preparate cu nitra
argint mai ales, el a văzut celule gigante înconjurate de şiruri
celule, avînd aceeaşi direcţie ca şi vasele limfatice ; unele se
fundau cu endoteliile lor.

K6ster constatase că dezvoltarea tuberculului corespu
direcţiunii vaselor, deşi n-a reuşit să pună în evidenţă dezvolt
tuberculilor în vase. Ce se vede în figurile lui Koster e că tuberc
sînt aşezaţi ca mătăniile şi că sînt înconjuraţi de capilare plin
globule albe.

în afară de aceasta, în multe vase, el ne arată celule endote
umflate, adesea cu mai mulţi nuclei. De altfel, faptul că atunci
celulele gigante ale tuberculului cad, cavitatea care rămîne e tapi
de celule epiteliale, arată de asemeni că celulele gigante nasc din
doteliile vaselor limfatice.

Trecem asupra părerii lui Wagner, care crede că tubercul
fi o formaţie analogă foliculilor limfatici şi ajungem la cercetăril
teresante ale lui Schiippel, după care tuberculul ar fi o
tumoare, lipsită de vase, cu celule de diferite formaţiuni şi o reţe
centru, găsim totdeauna celula gigantă, înconjurată de celule epite

în ce priveşte originea celulei gigante, Schiippel spun
primele sale publicaţiuni că ele provin din leucocite printr-o înm
extraordinară a nucleilor. Mai tîrziu, el emite o a doua părere,
proveni din celulele reţelei. în fine, S-chiippel emite mai tîr
a treia părere : celula gigantă ar fi o formaţiune intravasculară •,
mijlocie ar reprezenta un coagul albuminos şi zona periferică ar d
din proliferarea endoteliilor vasculare.

în alte lucrări, Schuppel emite o nouă ipoteză : el vor
de un protoblast lipsit de nuclei, de o masă de protoplasma
loasă situată în interiorul vaselor, provenind din sînge şi în car
forma mai tîrziu nuclei, pe cînd celulele epiteloide şi reţeaua

atribuite unei înmuguriri a celulelor gigante, formate cum am văzut mai sus.

In epoca în care se făceau cercetările de mai sus, a început să se discute şi în Germania, după experienţele lui Villemin, chestiunea infecţiei tuberculoase. S-a admis atunci că după o inoculare cu mase cazeoase, ca şi după introducerea corpilor străini (Cohnheim), s-ar produce noduli chiar în organele foarte depărtate de locul unde s-a făcut inocularea. Aceşti noduli seamănă mult cu tuberculii.

Această ultimă concepţie seamănă cu cea a lui Lebert, care afirmase în 1844 că tuberculul nu prezintă nici o specificitate şi că nu e altceva decît o simplă inflamaţie provocată de produse foarte diferite. Cercetările lui Langhans, Koster, Schlippel şi mai ales acelea ale lui Friedländer, care au avut loc aproape în acelaşi timp, au dus la rezultatul de a constata specificitatea tuberculului, bazată pe structura sa particulară, dar mai ales pe prezenţa celulelor gigante.

Era o afirmaţie prea categorică, căci se mai găsesc astfel de celule şi în alte procese patologice? pentru acest motiv, Klebs şi Brodowsky n-au admis specificitatea proliferării tuberculoase bazată pe prezenţa celulelor gigante.

Brodowsky se pronunţă astfel asupra acestei chestiuni: „M-am ocupat de lucrările lui Friedländer şi Koster în mod foarte amănunţit, mai ales pentru a demonstra cît e de unilaterală teoria tuberculului bazată pe părerea că celulele gigante ar fi apanajul lor exclusiv. In realitate, dacă admitem părerile acestor autori, comparînd observaţiile unuia dintre ei asupra şancrului primitiv şi ulceraţiilor sifilitice ale intestinului, cu observaţiile noastre personale făcute pe gome, în care am găsit aceleaşi figuri histologice care fuseseră considerate altădată drept caracteristice tuberculozei, ar trebui să admitem că sifilisul de asemeni ar fi o tuberculoză,

S-ar putea spune acelaşi lucru despre morvă şi, după observaţiile lui Thoma, despre lepră".

Această părere, emisă de autorii mai sus citaţi, ar da loc la o enormă confuzie de noţiuni, care se referă la o chestiune ce a fost studiată timp de trei sferturi de secol, fără a se reuşi să fie lămurită.

Brodowsky propune denumirea de : *granuloma giganto-angiobîasticum* pentru nodulii consideraţi ca tuberculi şi crede că ei nu prezintă nimic caracteristic, dar că s-ar produce după o iritaţie obişnuită sau necunoscută. Aceste granrdoame se întîlnesc adesea în si* filis, morvă. şi lepră.

E uşor de constatat că această afirmaţie e
Brodowsky nu făcuse cercetări destul de amănu
şi în lepră, nodulii prezintă caractere speciale,
nodulii tuberculoşi.

In fine, Brodowsky mai face o obiecţiu
tăţii nodulilor tuberculoşi, anume : se întîlnesc alt
întinse, care nu prezintă nici un nodul. Dacă facem
inexactităţi pe care le prezintă lucrarea sa, trebui
Brodowsky are meritul de a fi examinat ra
gigante şi vase care era bănuit de mult, dar c
combătut. Mai e adevărat că ilustraţiile autorulu
şi că în general nu corespund realităţii ; chiar pe
acestui autor nu au fost complet adoptate.

în ce priveşte părerile lui Brodowsky a
gigante, s-ar putea rezuma astfel: ele nasc din
noi şi nu din părţile complet dezvoltate ale vasel

E. Wagner a văzut celule gigante apro
complete, cu care ele au rămas în relaţii de c
dowsky le consideră ca simple excrescenţe
proliferării celulelor care formează pereţii vascula
ales tuberculoza, Brodowsky explică situaţ
gigante tuberculoase la periferie, prin faptul că nu
loc în părţile hipertrofiate ale cordoanelor angio
ţile normale.

Se găsesc celule gigante mai mici în locul
vene prin intermediul capilarelor; aceste celul
un înveliş care corespunde membranei unui s
reţetele protoplasmice ale epiploonului mai ales,
importanţa pe care o au unele prelungiri ang
celulelor gigante.

în epiploon se mai găsesc lumene şi vacuol

Rouget explică vacuolele acestor celule
în cordoanele angioblastice s-ar produce o dege
coloidă, cu cavităţi şi formaţiuni de canale, că
buim un rol important în formarea unui nou lu

Mai găsim uneori globule roşii, care au fă
să admită că există sau că ar fi existat o relaţi
gigante.

în lucrarea sa asupra tuberculozei ficatulu
observaţiuni analoge asupra dezvoltării celule

crede că ele iau naştere din canalele biliare de neoformaţiune. Autorul a observat că în tuberculii biliari ai ficatului se găsesc canale, probabil de neoformaţiune, situate unele lîngă altele.

Se mai observă adesea grămezi de celule hepatice în diferite stadii de proliferare. Canalele biliare mai ales, ne arată clar cariochineze în celulele epiteliale. S-ar putea spune că numai în tuberculoză găsim canale biliare neoformate, sub formă de noduli detaşaţi.

Arnold mai ales a putut să demonstreze că în canalele biliare alterate, se găsesc formaţiuni care seamănă cu celulele gigante. Figurile desenate de Arnold nu sînt suficient de convingătoare, căci deşi canalele biliare prezintă diferite alteraţiuni, nu se poate conchide din aceasta că adevăratele celule gigante situate în vecinătatea lor, nasc în realitate din canale. Formaţiunile desenate în fig. 4 a textului autorului iau naştere fără îndoială din canalele biliare.

E regretabil că Arnold nu s-a ocupat de mugurii canalelor biliare în proliferare, care seamănă adesea cu celulele gigante. In afară de ce se poate vedea în celelalte figuri ale lui Arnold şi care ar trebui să pledeze în favoarea genezei celulelor gigante din canalele biliare, el pune celulele gigante tuberculoase în relaţie şi cu vasele sanguine şi limfatice.

Din lucrarea lui Arnold rezultă că el admite formarea celulelor gigante din canalele biliare în proliferare, dar mai crede că ele ar putea să derive şi din vase. în fine, Arnold desenează o trecere analogă de la canalele urinare la celulele gigante din tuberculoza renală, fără să ne indice dacă a observat această trecere la canalele urinare vechi sau de formaţiune recentă.

în Franţa, chestiunea originei celulei gigante tuberculoase a fost. discutată mai ales de Cornii. într-o lucrare asupra tuberculozei membranelor seroase, autorul emite opinia următoare: „La început găsim în interiorul vaselor leucocite şi puţine globule roşii; ele sînt unite printr-o masă plasmatică fibroasă ; nucleii se umflă, ca şi endoteliile vaselor". Aceste elemente diferite ne dau impresia de celule gigante, astfel că Cornii vede în celula gigantă o alterare particulară a pereţilor vasculari şi a conţinutului lor.

Malassez combate la Societatea biologică părerea lui Cornii şi emite o altă ipoteză pentru a explica aceste formaţiuni.

Ranvier arătase că în epiploonul mamiferelor nou-născute sau tinere, se văd celule particulare vasoformative sub formă de muguri sau de reţea, cu vacuole, globule roşii, şi de unde derivă vasele sanguine.

Malassez a încercat să aplice aceste indicaţii la formar
lulelor gigante din tuberculoză.

Malassez constatase deja, cu Monod, că unele celule g
posedă nu numai prelungiri solide, dar şi prelungiri canaliculate
sînt în relaţii cu capilarele limfatice. în orice caz, Malasse
testează contra concepţiei că celulele gigante n-ar fi adevărate
întrucît putem să le punem în evidenţă cu prelungirile lor, prin
ciaţie. Malassez încearcă apoi să aplice constatările pe care
semnalat mai sus, la geneza celulelor gigante ale tuberculozei.

Malassez şi Monod cred că celulele gigante sînt în
intimă cu vasele şi mai ales admit că ele sînt vase metatipice,
incomplet dezvoltate şi proliferate în mod particular. Dar aceşti
ezită, să explice în acest fel toate celulele gigante.

Charcot protestează în lecţiunile sale contra identificăr
ritelor celule gigante. După el, celula gigantă tuberculoasă este
maţiune multipolară, prevăzută cu prelungiri ramificate, cu o
plasma granuloasă, nuclei periferici şi avînd o tendinţă către
rescentă cazeoasă, pe cînd celelalte celule gigante — afară de
din lupus şi sifilis — sînt apolare, prevăzute cu prelungiri
iicate, nuclei aranjaţi în grămezi şi protoplasma aproape omogen
Charcot nu atribuie celulei gigante un caracter specific
tuberculoză, el spune că se ştie că sînt un atribut caracteristi
berculozei, în ce priveşte unitatea de origine a celulei gigante
foarte interesantele lucrări ale lui Caulanie asupra pseud
culozei produsă prin *Strongylus vasomm,* ai cărui ouă produc
în centrul cărora există o celulă gigantă, în care e un ou
embrion. Aceştia rămîn vii şi irup în ramificaţiile bronşiale
la alte animale. După aceasta, se produce o pătură de celule ep
şi în ultimul rînd, ţesut granulos. Cîinii nu suferă din aceast

într-o altă lucrare, în 1878, Charcot şi Gombault s
şi de geneza celulei gigante şi afirmă că aceasta se formează d
ziunea celulelor epiteloide ; în aceste elemente se produce n
o degenerescentă vitroasă, pe cînd nucleii proliferează ; la
apare o cazeificare centrală.

Hyppolit Martin a studiat tuberculul epiploonului
cercat să stabilească la iepuri şi la clini legătura care exis
tuberculi şi plăcile lăptoase ale lui Ranvier, deci asemănarea
albe formate din celule limfatice şi acoperite cu endotelii. Ac
a încercat să arate prin nitrat de argint că acest endoteliu
chiar în tuberculoză, şi că nu proliferează.

Tuberculul este, după el, un produs al celulelor migratorii, fără participarea endoteliilor. Această concepţie nu e demonstrată ca exactă, căci mugurii endoteliului au putut pătrunde în nodulii de la suprafaţă, fără să fi putut totuşi să-i punem în evidenţă cu nitrat de argint, pentru că celulele cu protoplasma mobilă nu se disting prin argint.

în realitate, Kiener a găsit că tuberculii miliari ai epiploonulut se dezvoltă mai ales în jurul capilarelor vaselor limfatice sau a nervilor. La început ei nu conţin numeroase capilare. Totuşi, prin metoda nitratului de argint, el a arătat că vasele iau o parte activă şi că la început formează o adevărată reţea în care elementele vasculare proliferează printr-o deviaţie patologică a reţelei şi că totdeauna apare în celule o degenerescentă vitroasă a părţilor periferice.

Procesul tuberculos s-ar rezuma deci la un proces vasoformativ care se depărtează mult de planul organizării fiziologice.

2. EPOCA BACTERIOLOGICA

Straus, în lucrarea sa monumentală asupra tuberculozei, studiază toate aceste lucrări din punct de vedere bacteriologic. Părerea sa este că toate aceste cercetări au puţină valoare, întrucît n-au avut ca scop descoperirea agentului patogen, astfel, că de la început au fost condamnate a fi sterile. Regăsim aceeaşi părere la mulţi autori ai epocii bacteriologice, astfel că cercetările foarte îngrijite şi foarte exacte asupra genezei celulelor gigante ale tuberculozei, fură uitate. Cînd cercetările au fost reluate, ele au fost influenţate de descoperirile bacteriologice şi chiar de rolul important atribuit celulelor în lupta cu microbii ; nu se mai vorbeşte decît de fagocite sau de relaţia celulelor cu microbii, de maerocite. S-a neglijat studiul originii lor şi s-a căutat rolul acestor formaţiuni.

Koch nu se ocupă de aproape de geneza celulelor gigante; el crede că microbii pătrund mai întîi în celulele migratoare şi chiar prin aceasta ele iau un caracter epiteloid şi pot deveni mai tîrziu celule gigante. Cînd celulele sînt în repaus, fixîndu-se în ţesut, ele se transformă în celule gigante, pe cînd celulele care sînt în jurul lor, acelea care sînt fixe, ca şi celulele migratorii, se umflă, se strîng şi formează tuberculi.

Bacilii care se găsesc în celulele gigante ar fi deci succesorii microbilor care au pătruns de la început, pentru că s-au găsit şi în celulele gigante resturi de microbi morţi.

Această concepţie e datorită fără îndoială influenţei lucrărilor
Cohnheim, Ziegler, Recklinghausen, asupra rolului leu
citelor în inflamaţii şi în tumori cu ţesut embrionar, pe cînd alţii
că celulele gigante nasc din elemente endoteliale.

Noi am observat astfel pentru prima dată, cu Watson
Chaynes, pătrunderea bacilului în elementele endoteliale, unde
multiplică.

Pe cînd Koch credea că există o opoziţie între vase şi tu
culoză, noi am demonstrat primii că există o relaţie intimă între i
ziile de bacili şi vase, ca şi între pătrunderea bacililor în endot
mai ales în tuberculoza experimentală.

Am constatat că invazia bacililor aduce o proliferare a ţesutu
caracterizată prin cariochineze foarte numeroase şi că bacilii tube
lozei se găsesc în celulele divizate indirect. Curînd, prima mea co
tare a fost confirmată de Weigert, a doua de Baumgarten,
a făcut numeroase cercetări ce au contribuit la stabilirea valorii
diilor mele. Bazîndu-se pe aceste fapte, Weigert a explicat ge
tuberculozei miliare, în timp ce Baumgarten arăta într-un st
amănunţit modul de invadare al bacililor tuberculozei în ţesutur
reacţia organismului contra acestor bacili.

Noi afirmăm în prima noastră lucrare că celulele gigante
dintr-o proliferare a elementelor ţesuturilor după iritaţia produs
bacii. în prima noastră comunicare, făcută la Societatea anatomică
Paris în ianuarie 1883, asupra propagării bacililor tuberculozei du
infecţie intraperitonească, ajungem la concluziile următoare :

Bacteriile pătrund de la suprafaţă în profunzime ; în locul pe
au pătruns, se produce o reacţie inflamatorie, formată din celule,
hialine şi în care se găsesc bacili; de aci trec în aparatele limf
mai întîi în endoteliile umflate ale limfaticelor, apoi se acumulea
aparatul limfatic, ale cărui celule sînt toate umflate şi conţin b
Celulele gigante apar aci ca o hiperplazie specială a celulelor
teliale, care conţin microbi şi uneori chiar printr-o confluenţă a a
celule.

în ce priveşte relaţiile bacililor tuberculozei cu vasele, no
făcut două comunicări la Academia de ştiinţe din Paris, în aprilie
în aceste comunicări, am stabilit că la început bacilii tuberculoze
trundeau în celulele endoteliale ale vaselor limfatice mai mici,
în leucocite.

Bacilii tuberculozei se propagă prin vasele limfatice, urmînd
sanguine şi pătrund acolo după ce s-a format un trombus pa

In acelaşi an, am publicat o serie de articole asupra celulelor gigante în „Orvosi hetilap" (1883).

în prima ediţie a cărţii noastre *Les bacteries,* publicată la Paris cu C o r n i l, se găseşte un rezumat al acestor lucrări, publicate mai întîi în limba ungară.

Bazîndu-mă pe numeroase experienţe, am stabilit că celulele gigante derivă din părţi ale membranelor seroase şi ale micilor vase, mai ales ale endoteliiilor. în *Manualul de histologie patologică* publicat de C o r n i i şi R a n v i e r, se găseşte o schiţă de C o r n i i, unde se vede că, dintr-o arteră mai mare situată într-un focar tuberculos, ies celule gigante provenind din elemente fixe: am urmărit pătrunderea acestor celule gigante în media acestor vase, situate în mijlocul unor mici tuberculi. S-au putut interpreta celulele gigante, cel puţin în parte, ca celule care îşi datoresc naşterea prezenţei corpilor străini în interiorul lor. IBacilii, ca şi corpii străini, produc o iritaţie asupra celulelor, astfel că acestea se măresc şi prezintă în interiorul lor figuri cariochinetice. Nucleii celulelor sînt situaţi adesea la mijloc, dar de obicei la periferie.

Cum am văzut, C o r n i i a insistat mai ales asupra genezei celulelor gigante prin confluenţa celulelor. Dacă celulele iau naştere dintr-un vas, se poate admite că leucocitele se transformă sub influenţa microbilor într-o masă granuloasă, pe cînd o altă parte din microbi pătrund în endotelii, care se umflă şi fuzionează, astfel că bacilii se găsesc situaţi între nucleii endoteliilor într-un fel de celulă gigantă. Se găseşte deja în *Les bacteries* un desen unde, într-un foarte mic vas al pleurei, peretele protoplasmei se umflă într-un loc şi prezintă o celulă gigantă, pe cînd alta e situată chiar în interiorul vasului, ceea ce dovedeşte deja concepţia noastră după care celulele gigante îşi au originea în micile vase.

Noi nu admitem că toate celulele gigante din tuberculoză trebuie să fie considerate ca celule gigante produse de corpi străini, căci multe celule gigante nu conţin nici bacili, nici corpi străini. Admit că formaţiile care seamănă cu celulele gigante nasc din fuziunea celulelor epiteliale, dar putem totdeauna, utilizînd obiective mai puternice, să deosebim celulele gigante veritabile de aceste false celule.

în 1885, B a u m g a r t e n a publicat observaţiile datorite inoculării unui fragment de ţesut tuberculos în camera anterioară a ochiului iepurilor. B a u m g a r t e n confirmă părerile noastre ; el a observat că cicatrizarea plăgii se face repede, fără reacţie.

După 3—4 zile, bacilii proliferează în fragmentul de organ însuşi, care a suferit necroza. A cincea zi, ei se întind în ţesuturile dimprejur.

îi vedem atunci, liberi între fibre sau în interiorul celulelor conjun tive, niciodată în leucocite. în a 6-a zi se vede că unele celule sînt diviziune indirectă.

Adesea aceste celule conţin 1—3 bacili şi au un aspect epit loid ; ele şi nu leucocitele formează tuberculul. Mai tîrziu, cînd baci sînt mai numeroşi, figurile cariochinetice devin mai rare.

Celulele epiteloide din centrul tuberculului se măresc, nucleii l se înmulţesc, fără ca protoplasma celulară să se fi divizat; astfel formează celula gigantă.

După a 10-a zi, nu se mai observă o dilatare a vaselor care î conjură tuberculul, ci o migraţie a leucocitelor care se amestecă celulele epiteloide; în acelaşi timp, ţesutul irisului proliferează asemeni.

După B a u m g a r t e n, propagarea tuberculozei se face numai pr elemente fixe, printr-un fel de transmisiune de curent. în lucrarea B a u m g a r t e n comite o eroare, căci afirmă că noi am lucrat fă precauţiuni şi că de aceea am obţinut o mai mare infiltraţie celula ceea ce ne-ar face să admitem o propagare prin intermediul leuc citelor.

Dar rezultatele obţinute de noi nu sînt acestea. Noi am descris aglomerare de celule în punctul de pătrundere a bacililor, ceea ce descris şi B a u m g a r t e n sub numele de *capsula tînără de gra laţie* \ apoi noi am descris, cum a făicut şi B a u m g a r t e n, pătru derea bacililor în endotelii şi proliferarea tuberculoasă pe care o prod ca şi cariochineza şi formarea de celule gigante.

Trebuia să insistăm asupra transportului bacililor de către leu cite, deoarece într-adevăr acest transport joacă un rol important aceste procese; aceasta rezultă clar dintr-o lucrare din 1884, asu topografiei bacilului tuberculozei. B a u m g a r t e n admite că, în i cularea cu tuberculoză umană, nu se găsesc celule gigante ci nu o aglomerare de celule epiteloide sub formă de focare. Mai tîrziu ca chineza ar înceta complet şi numai în inocularea cu culturile de tub culoză animală, s-ar forma celule gigante. B a u m g a r t e n admite plicaţia dată de W e i g e r t asupra formării celulelor gigante şi observă că celulele gigante nu apar după introducerea oricărui c străin, dar numai după introducerea unor anume categorii de co străini.

Pulberea de cărbune de exemplu nu produce celule gigante, şi fibrele de mătase iodoformată, dar ele se dezvoltă în jurul ace

fibre. în orice caz, nu acţiunea antiseptică a mătasei iodoformate împiedică formarea lor. Tot astfel, mulţi bacili nu produc celule gigante.

Baumgarten nu a putut reuşi să obţină celule gigante prin tuberculoză prea virulentă, pentru că provocase o prea mare iritaţie. în ganglionii limfatici respectivi iritaţia este mai mică şi chiar din această cauză se produc aci celule gigante. Se găsesc numeroşi bacili în celulele gigante ale tuberculozei animale, pentru că aceşti bacili, fiiind mai puţin virulenţi, provoacă apariţia celulelor gigante.

Se poate deci spune că acei corpi străini care determină o iritaţie slabă, dar durabilă asupra ţesuturilor, produc în primul rînd apariţia de celule gigante.

Această părere e contrarie celei a autorilor care afirmă că celulele gigante ar fi adevărate fagocite. După mine, bacilii tuberculozei sînt cei care cultivă celulele gigante. Aceste celule nu se dezvoltă deci în urma alimentării cu mulţi corpi străini, ci e suficient pentru aceasta ca bacilii închişi în celulele endoteliale, uneori un singur bacii, să exercite o iritaţie constantă, foarte lungă, asupra celulei; este deci ceva diferit de digestia bacililor de către celule.

în acelaşi an (1881) a apărut lucrarea lui Weigert în care autorul emite opinia că celulele gigante sînt datorite proliferării unei singure celule, mai ales a celulelor fixe.

Această celulă se umflă, bacilii se plasează mai întîi în mijloc, apoi partea mijlocie suferă o necroză, pe cînd la periferie se formează noi nuclei, bacilii găsindu-se între aceştia.

Weigert, chiar la început, stabileşte că celulele gigante pot naşte şi din celulele fixe de natură diferită, din celulele ficatului, mai ales în tuberculoza aviară.

Weigert respinge părerea că vasele cu trombusuri cazeoase sau că celulele confluente pot da naştere la celule gigante. Autorul nu admite nici un exces de iritaţie formativă, crede din contra că avem de-a face cu o lipsă de iritaţie ; excesul ar fi provocat formarea unui mare număr de celule şi nu numai formarea unul mare număr de nuclei.

Nu putem admite această deosebire, căci trebuie neapărat să existe o iritaţie care provoacă această umflare şi multiplicare a nucleilor celulei. Dar această iritaţie, pe care am numit-o, după Warchow, iritaţie formativă, nu este destul de intensă la început pentru a provoca o înmulţire a celulelor.

Weigert se ocupă de centrul celulei gigante, care ar fi după el necrozat (cazeificat). Bacilii erau situaţi la periferia celulei gigante

şi la centru, dar aci şi-au pierdut vitalitatea, după epuizarea terenulu de nutriţie, astfel că bacilii colorabili şi vii nu se găsesc decît la peri ferie, în protoplasma vie.

Moartea parţială a celulei şi formarea de celule gigante e datorit probabil bacililor, căci ei se înmulţesc încet în comparaţie cu mani festările vitale ; cînd bacilii sînt mai virulenţi sau mai activi, toat celula este distrusă.

Pentru aceasta, găsim aşa de des celule gigante în tuberculoz locală.

După Weigert, această necroză parţială a celulei ar împiedic descompunerea protoplasmei în mai multe celule. Weigert disting trei stadii în formarea de celule gigante : 1) înmulţirea nucleilor poat invada astfel partea necrozată, încît nu o mai observăm, ca în tuber culoza aviară a ficatului. 2) Partea fără nuclei a devenit mai mare, da bacilii nu sînt încă răspîndiţi mai difuz. Protoplasma are o suprafaţ mai întinsă, mai ales în celulele ficatului, în care, după Weigert se găsesc celule gigante enorme. 3) Terenul nutritiv se epuizează î partea necrozată, astfel că bacilii, după Weigert, nu şi-au pierdu vitalitatea, dar sînt descompuşi în spori ; de aceea nu-i putem pune î evidenţă, pe cînd masa principală a bacililor, capabilă de a fi colo rată, e situată la periferie.

Această constatare este evidentă în tuberculoza animală. Aparenţ celulelor gigante rămîne mereu aceeaşi, necroza centrală, proliferare nucleară periferică şi situaţia bacililor la periferie, în acest caz, avan sează gradat. în alte cazuri, ele se pierd încet. Sînt şi variaţiun Necroza poate începe la periferie, ea poate fi mai difuză, pe cîn nucleii rămîn înconjuraţi de puţină protoplasma vie. Chiar cînd nu poate pune în evidenţă un focar cazeos central, după Weigert, exista totuşi o cazeificare a celulelor gigante. în alte cazuri, se găse în jurul unui focar cazeos mai mare celule gigante, colorate, situa radiat şi care prezintă focare cazeoase ; dar acestea nu sînt adevăra celule gigante, căci ele nu prezintă o multiplicare nucleară.

Am găsit şi veritabile celule gigante în jurul acestor mase caz oase. în fine, e probabil că în acelaşi fel, pot apare şi celule pseud gigante, bineînţeles fără înmulţirea nucleilor.

în ce priveşte situaţia celulelor, faţă de afirmaţiile altor auto care pretind că ar exista un antagonism între nuclei şi celulă, se ve că tocmai contrariul e adevărat, ceea ce Koch şi Weigert arăt seră de mult. în prima sa lucrare asupra tuberculozei, Koch se pr nunţă de asemeni pentru relaţia între bacili şi celula gigantă. Fără

vorbi despre geneza celulelor gigante, el stabileşte că acestea trăiesc adesea mai mult decît bacilii, aceştia din urmă devin palizi şi îşi pierd vitalitatea. Koch mai constată că adesea o nouă generaţie de bacili se dezvoltă în interiorul chiar al celulelor gigante. Adesea şi contrariul e adevărat, căci celulele gigante pot muri înaintea bacililor.

3. PROPRIILE NOASTRE CERCETĂRI

Ne bazăm pe studii experimentale şi histologice. După ce am injectat bacili numai în peritoneul iepurilor, găsim deja după cîteva zile o monilizare a endoteliilor, dezvoltarea unei reţele celulare cu înmugurire ; e vorba fără îndoială de o proliferare a petelor lăptoase ale lui Ranvier. Se constată într-adevăr cariochineză şi invadarea bacililor în celulele endoteliale. în preparatele foarte proaspete observate pe platina încălzită se observă uneori o umflare a celulelor endoteliale şi, în partea liberă, numeroase prelungiri protoplasmatice cu mişcări vii ; unele din aceste celule au devenit libere, înconjurate de o zonă radială de prelungiri protoplasmatice.

La animalele tinere se mai observă şi muguri vasculari în, interiorul acestor pete ; aceşti muguri sînt încă în comunicare cu vasele sau au devenit libere sub formă de celule gigante. Adesea observăm pe aceşti muguri un iriare număr de prelungiri protoplasmatice mobile. Motilitatea acestor pseudopode radiante este mult mai pronunţată decît aceea a leucocitelor ; în acelaşi timp se constată multe endotelii în cariochineză.

Mai tîrziu, e greu să ne dăm seama de originea acestor elemente ; într-o epocă mai înaintată găsim mult mai multe cariochineze, probabil din cauza rapidităţii diviziunii şi degenerescentei celulelor proliferate.

Totuşi, se poate adesea observa formarea de celule gigante în tuberculoza cronică fără tendinţă la degenerescentă, de asemeni în lupus reuşim uşor să urmărim formarea de celule gigante. Astfel în planşa II figura 13, se vede un vas v umflat de proliferarea endoteliilor şi terminat cu o prelungire protoplasmatică p care se umflă la extremitatea sa sub forma unei celule gigante tuberculoase cu centru granulos *m* ; în această celulă găsim dispoziţia periferică a nucleilor, precum şi prelungiri protoplasmatice ; în jurul celulei se observă o reţea *n,* cu mici celule rotunde. în alte locuri (fig. 12), se constată un mic vas, prelungiri sau muguri *s,* o proliferare a celulelor endoteliale,

o celulă gigantă cu nuclei periferici şi în centru o cantitate de forma ţiuni alungite, roşiatice, metacromatice (probabil forme încapsulate c bacili).

în tuberculoza cronică a ganglionilor limfatici, se poate urmă de asemeni originea acestor celule gigante. Ele sînt de obicei pedu culate, fig. 11, *t* ; se poate distinge un corp, o prelungire de culoa închisă *s* şi o tijă; această tijă e canalizată sau vacuolizată (ca) ; ti conţine uneori nuclei aranjaţi ca în peretele unui vas ; corpul pr zintă alături de prelungirea de culoare închisă, o cantitate de mi prelungiri fixe sau protoplasmatice *(p),* care sînt legate cu reţeaua î conjurătoare *p'.* în interiorul reţelei se găsesc leucocite mononucleare în afara acestor celule mai sînt încă celule alungite, fibroblaşti, celu musculare, f. Centrul celulei este granulos sau radiat, cu cîteva gran laţiuni roşiatice semănînd cu un centrozom.

Nucleii acestor celule sînt mai degrabă alungiţi, formînd pach mai numeroase în prelungirile de culoare închisă care se găsesc vîrful celulei ; toţi aceşti nuclei au aceeaşi direcţie paralelă cu ax celulei.

Figura 10 reprezintă o celulă gigantă cu o dispoziţie particulară nucleilor *(n)* la nivelul tijei *t,* care aminteşte pe aceea a păturil musculare ale micilor artere ; în această celulă, partea granuloa roză clin centru este bine delimitată de o serie de vacuole. Protoplas mai închisă Ia culoare la partea periferică a celulei posedă o ma prelungire protoplasmatică p.

Figura 9 este şi mai instructivă, în sensul că găsim acolo încă mic vas, v, cu globule roşii, în raport cu o mare celulă gigantă ; constată între aceste vase o celulă gigantă în raport cu o masă pro plasmatică ramificată, amintind o înmugurire vasculară c. E o cel gigantă, cu un centru granulos, cu resturi de nuclei ; nucleii s paraleli cu axul celulei şi mai numeroşi către virful ei. Celula e leg prin ramificaţiile protoplasmatice *(m).* O altă celulă gigantă mai m c' este mai evident legată de vase, c'' reprezintă o masă celul cu mari nuclei. Rezultă din aceste figuri că *formarea celulelor gig mai ales în cazurile de tuberculoză cronică este datorită înmuguri vasculare hipertrofice.*

Mai ales în marile celule gigante din ganglionii tuberculoşi poate constata un început de organizare în interiorul lor.

Planşa I, figura 7, arată originea unei celule gigante într-un fără îndoială de origine endotelială.

Celula prezintă două feluri de modificări : mai întîi o granulare şi o coloraţie mai pronunţată a nucleilor, care aminteşte mai mult începutul unei degenerescente mucoase, şi apoi o transformare vacuolară a centrului celulei. Celulele endoteliale sînt tumefiate (e), se vede acolo o proliferare a nucleilor ; se văd în acelaşi timp în interiorul vasului celule rotunde, limfocite şi mononucleare mai mari în plină cariochineză ; aceste din urmă elemente sînt poate de origine endotelială'c se găsesc acolo în jurul celulei gigante fără a o invada,- e vorba probabil de o iritaţie formativă în raport cu celula gigantă va fi chiar posibil ca aceste celule să exercite o influenţă nutritivă asupra celulei gigante.

Planşa II, figura 5, arată celule gigante într-o tuberculoză cronică a plămînului ; se vede formarea tijelor ; tija *(t)* e bogată în nuclei alungiţi a căror situaţie aminteşte pe aceea a micilor artere ; la cealaltă extremitate a celulei se constată două prelungiri şi o înmulţire a nucleilor» Din prelungiri, unele trec în reţeaua care înconjură celula şi prelungirile vîrfului care se termină liber şi care sînt de natură protoplasmatică ; aci ţesuturile care înconjură celulele gigante sînt în mare parte fibroase, conţin elemente fibroblastice (/), celule mai mari, probabil celule endoteliale hipertrofice ; o altă celulă gigantă *c'* este înconjurată de ţesut fibros, tija sa suferă de asemeni o transformare fibroasă, se distinge substanţa roză a centrului şi prelungirea vîrfului. Celula gigantă din planşa I, figura 4, este şi mai complicată : ea este alungită şi seamănă cu un vas obliterat; e în raport cu reţeaua celulară, protoplasma sa e granuloasă şi vacuolizată, roşiatică : ea e separată de zona nucleară printr-o zonă de distracţie nucleară; se văd mai multe prelungiri ale acestor celule, proliferarea celulară se produce în direcţia acestor prelungiri ; astfel se produc înmuguriri în parte ramificate şi cu figuri cariochinetice. Raportul acestor celule cu vasul este foarte pronunţat. Pe figura 8 a planşei II e vorba de o foarte mare celulă gigantă a unui ganglion tuberculos ; vasul v este obliterat, el formează tija celulei gigante şi pătrunde în interiorul ei; în acelaşi timp nucleii celulelor endoteliale ale vasului iau caracterul nucleilor celulelor gigante, dar în acelaşi timp aceşti nuclei se aşază în jurul vacuolelor vi, care seamănă cu secţiunile vasculare.

Restul nucleilor se găsesc la periferie ; există forme intermediare semănînd cu endoteliile ; la vîrful celulei se vede o înmugurire din care rezultă alte celule gigante mai mici şi o reţea protoplasmatică. In aceste cazuri e vorba deci de o încercare de formaţie vasculară în interiorul celulei gigante.

Planşa I, figura 6, reprezintă o celulă gigantă într-un focar scle al plămînului. El conţine mase calcare ; nu se constată nici dispozi periferică a nucleilor, nici prelungiri protoplasmice ; e vorba de celulă formată în jurul unui corp străin.

Planşa I, figura 17, arată un alt fel de celulă gigantă în interio unei mici bronşii, de origine epitelială ; mica bronşie e este încon rată de un ţesut embrionar reticulat, cu mari celule rotunde (g găsim acolo vase v ; celulele epiteliale sînt cilindrice. în interio bronşiei se găsesc, alături de celule granulo-grăsoase cv, celule giga rotunjite, cu nuclei mari cu nucleoli, cu caracterul de celule epi liale ; aceste celule gigante seamănă cu acelea care se găsesc micile bronşii şi în alveole, în morvă.

4. INTERPRETAREA OBSERVAŢIILOR

Rezultă din aceste observaţiuni că diferite elemente locale c tribuie la geneza celulelor gigante. în marea majoritate a cazuri e vorba de formaţiuni plecînd de la vase, sub formă de muguri hi trofie! ; se constată uşor că e vorba de prelungiri vasculare şi un se poate constata că tija celulei gigante şi-a păstrat caracterul vascular sau că vasele au pătruns chiar în interiorul celulei. F că bacilul e cel care irită vasul în mod special, făeîndu-1 să se m feste prihtr-o înmugurire excesivă.

Dispoziţia periferică a nucleilor se explică în două feluri: întîi prin tendinţa vasoformativă a mugurelui şi apoi prin modifică particulare ale centrului celulei, fie sub forma unei degenerescente, a unui centrozom gigant. Modificarea nucleilor se explică prin p ferarea lor particulară şi printr-o modificare mucoidă a nucle Aceşti nuclei nu conţin decît excepţional nucleoli metacroma Către centru, nucleii suferă o distrugere particulară, astfel că distin între zona nucleilor şi între centrul granulos, o zonă de nuclei nerați.

E curios că s-a dat aşa puţină atenţie pînă în prezent gru nucleilor la periferie şi chiar creşterii extremităţii celulei.

E adevărat că s-a menţionat că în afara zonei nucleare ar e o pătură protoplasmică aproape omogenă care se colorează mai şi în care ar exista, după Mecinikov, prelungiri protoplas

Incluziunile celulelor gigante pot apare în diferite feluri ; e babil că înglobarea acestor corpi de către mugurii vasculari hipert

sub formă de celule gigante este foarte frecventă şi chiar caracteristică pentru celulele gigante, datorită corpilor străini.

In interiorul vaselor găsim de asemeni iritaţiuni formative provocate mai ales de bacilii tuberculozei.

Acestea pot avea drept consecinţă proliferări ale unor celule endoteliale, astfel că se nasc celule gigante care înglobează substanţele iritante. Pe de altă parte, nu se poate nega că bacilii şi leucocitele pot pătrunde ulterior în masele protoplasmatice, după cum se poate înfcîmpla că diferite elemente, pînă chiar şi elemente vasoformative, să pătrundă prin peduncul în celulele gigante.

In raport cu aceasta, se pune chestiunea de a şti cum se hrănesc aceste mari mase protoplasmatice.

Protoplasma celulei primeşte, încorporîndu-le în masa sa, în afară de substanţele nutritive lichide, elemente formate din celule şi bacili, corpi inerţi. Adesea se poate observa distrugerea celulelor, de exemplu a leucocitelor în interiorul acestora, la fel cum se distrug nucleii proprii şi masele profunde centrale; dar în ce priveşte bacilii, se poate constata că în interiorul celulei bacilii trăiesc mult timp şi că pot chiar să se înmulţească. Din această cauză, eu afirm că celula gigantă nu-şi datoreşte existenţa înglobării bacililor.

O altă chestiune care se pune este de a şti care este rolul acestor bacili în interiorul celulei. Trebuie să ne întrebăm dacă contribuie la dezvoltarea celulei ; de la început, necroza celulei ar trebui să împiedice creşterea sa. Pe de altă parte, nu se poate nega că la început bacilii, ca şi corpii străini, ca şi pigmenţii, ca şi părţile din fibrele elastice, părţile dintr-un ţesut mort sau orice altă formaţie venită din afară, contribuie la formarea celulelor.

Chiar mai tîrziu, bacilul tuberculozei determină progresiv formarea de ţesut necrotic care provoacă continuu o creştere a protoplasmei şi o proliferare a nucleilor.

Cu timpul, bacilii se schimbă, dar aceste schimbări nu le provoacă vătămări ; din contra, ele indică o lungă persistenţă a bacililor, formarea unei capsule şi noi măsuri de apărare. Pare că există un oarecare raport între bacili şi celulele gigante ; cu cît viaţa celulelor e mai prelungită, cu atît viaţa bacililor care se găsesc în ele, este mai lungă.

Cînd celulele gigante trăiesc puţin, bacilii incluşi în ele au aceeaşi soartă. Durata vieţii bacililor nu este paralelă cu virulenţa lor, după cum durata vieţii celulei gigante nu este paralelă cu acţiunea sa distructivă asupra bacililor.

Celula gigantă trebuie să se hrănească, ca oricare altă celulă, d nevoia sa de hrană nu se manifestă prin înglobarea bacilului tube culozei. S-ar putea afirma contrariul, anume că celula gigantă pie cu atît mai repede, cu cît bacilii aflaţi în ea pier mai repede.

Faptul că celula contribuie la distrugerea bacililor nu trebuie să considerată ca o digestie, ci ea o otrăvire, o sinucidere, deoarece e rec noscut că bacilii morţi exercită o acţiune vătămătoare asupra celul

Chestiunea creşterii celulei e de asemeni în relaţie cu aceea hrănirii sale. Am văzut mai sus că diverşi autori sînt de părere celulele gigante se nasc la epoci diferite.

După cercetările mele, mai multe feluri de celule gigante pot ap după puţine zile, pe cînd în tuberculoză, celulele gigante nu a înainte de o săptămînă.

Creşterea lor se produce paralel cu o diferenţiere manifest prin gruparea parietală a nucleilor şi formarea de vacuole în celu Cît despre celulă, ea poate prolifera încă un oarecare timp, p creşterea prelungirilor sale şi înmulţirea nucleilor şi în parte de a meni prin formarea de muguri. Numai rar se poate remarca o d renţiere mai înaintată, adică o încercare de formare de muguri interiorul celulei gigante.

Am mai remarcat, ceea ce au confirmat şi alţii, că celu gigante pot să ia naştere şi din elementele epiteliale şi că în a caz e vorba de muguri ai canalelor glandulare. Mugurii apar ca m protoplasmatice cu proliferarea nucleilor. Mai tîrziu se observă diferenţiere a mugurilor în celule. Aceşti muguri se detaşează ad şi devin celule gigante tuberculoase.

Eu nu admit formarea de adevărate celule gigante prin c fluenţă celulară. După părerea mea, e vorba aci sau de muguri c lari care sînt în diviziune sau de mase epiteliale contopite care pot în nici un fel să fie luate drept celule gigante, pentru că dau loc unui individ celular. Propun pentru aceste formaţiuni menul de *pseudocelule gigante* pentru a le deosebi de *adevăr celule gigante.*

Am avut ocazia să studiez dezvoltarea celulelor gigante în ca de tuberculoză a cordului şi am putut urmări dezvoltarea lor înmugurirea fibrelor musculare. în aceste cazuri, ele pot să se zinte exact ca celulele gigante tuberculoase de altă origine.

In tuberculoza inimii mai ales, se poate observa foarte cla celulele gigante tuberculoase provin în realitate dintr-o înmug a fibrelor musculare.

III

CELULE GIGANTE ÎN MORVĂ

în morvă, ca în majoritatea inflamaţiilor cronice, găsim adesea celule gigante. Noi le-am studiat mai de aproape, căci era vorba, din punct de vedere al naşterii lor, de procese regeneratoare caracteristice şi e interesant de constatat că se pot urmări modificări analoge după infecţia cu bacili vii sau cu bacili morţi.

în majoritatea cazurilor, găsim în plămîni noduli cu celule gigante, pe cînd nu am găsit decît excepţional astfel de formaţiuni în alte maladii, ca tuberculoza, lepra, sifilisul, actinomicoză (pi. II, fig. 17, 6). ^

Pare ca iritaţia morvoasă duce Ia o proliferare a epiteliilor alveolare, însoţită de formarea de celule gigante, căci chiar în caz de vindecare a nodulilor morvoşi, se observă o regenerare surprinzătoare a ţesutului pulmonar începînd prin alveole şi însoţită de formarea de muguri şi de celule gigante (pl. II, fig. 14, a^{III}, a^{IV}).

Vom da aci exemple din experienţele noastre descrise mai sus. S-a injectat în venele urechii unui iepure 1/4 cg dintr-o emulsie de bacili, încălzită la 120° şi spălată.

A doua zi febra izbucneşte şi se repetă apoi de mai multe ori. După o lună animalul moare de caşexie. La autopsie s-a găsit splina mică, rinichii palizi, ficatul dur, în plămîni mici noduli de mărimea unui bob de linte, în parte înconjuraţi cu o zonă omogenă.

Aceşti noduli sînt moi şi conţin un lichid puriform roşiatic şi steril. Examinaţi la microscop, mai ales la unul mai puternic, par formaţi dintr-un ţesut pulmonar hiperemie, înconjurat uneori de alveole pline cu hemoragii sau mase hialine. în jurul vaselor, se găseşte o largă zonă cu un ţesut granulos. Alveolele sînt în parte umplute cu mari celule cu praf *(Staubzellen),* în protoplasma lor se găsesc grupe granuloase formate din fine bastonaşe, poate resturi de bacili ai morvei. Pe lîngă nodulii mari, se găsesc noduli mai mici, în care se poate cu greu recunoaşte ţesutul pulmonar, pentru că e înlocuit cu un ţesut palid, fibrinos şi cu celule mici, în care alveolele sînt pline cu celule mari prevăzute cu granulaţii cromatice. Alţi noduli sînt formaţi dintr-o reţea palidă care corespunde unor părţi necrotice de pulmon.

Unele din aceste alveole sînt foarte dilatate, goale, pe cînd altele mai mari conţin celule palide, probabil de origine epitelială. E vorba

deci aci de focare necrotice foarte mici ale parenchimului pulmon şi nodulii sînt înconjuraţi de un ţesut foarte caracteristic. Alveol sînt foarte mici, înconjurate de un ţesut granulos care formează unc mici noduli. Găsim adesea astfel de noduli în jurul vaselor m Aproape de ei, sînt situate într-un ţesut dur, sclerotic, vase limfa bogate în celule fuziforme.

în ce priveşte alveolele care înconjură focaruL necrotie, epitel lor sînt umflate, cubice şi sînt adesea în cariochineză se găs uneori, în interiorul acestor alveole celule mai mari, cu unul mai mulţi nuclei provenind din epitelii (pl. I, fig. 15). Cea mai n parte din alveole emit muguri mari, care pot fi consideraţi ca ce gigante, mai ales cînd s-au separat de alveole (pl. II, fig. 14, a^{IV}).

Aceste mici focare sînt înconjurate de o zonă cu vase foarte c tate. O astfel de proliferare alveolară sub formă de celule gigant reprezentată în planşa I, figura 15. Nucleii acestor celule (c) sînt tuaţi la periferie şi formează aci şi figuri cariochinetice. în locul cavităţi, găsim o masă protoplasmică tapisată cu nuclei. Celula e conjurată de o reţea de ţesut conjunctiv şi de rînduri de celule forme. Se mai găsesc celule neregulate, cu protoplasma pigmen (c^{II}). Recunoaştem în vecinătatea lor alveole avînd un epiteliu c mai mare, cu celule granuloase avînd unul sau mai mulţi nuclei cîţiva din aceşti noduli găsim către centrul mugurilor alveolari ţesut excesiv de rarefiat şi foarte palid ; pare că e vorba de alv foarte largi.

Un alt iepure a fost tratat mai întîi cu o cultură de morvă virulenţă mijlocie şi apoi cu maleină şi bacili morţi. La locul inje s-a găsit un abces de mărimea unei alune, cu conţinut cazeos. Rin şi ficatul sînt tari, splina e tumefiată în parte, de culoare în şi dură. în ţesutul pulmonar se găseşte în lobul inferior, de p dreaptă, un focar de mărimea unei alune, hepatizat, în interiorul c găsim noduli mai mici, rotunzi, lardacei, care trec în ţesutul hepa Ţesutul hepatizat conţine în vecinătatea vaselor, în septuri, în riorul alveolelor, numeroase leucocite a căror nuclei sînt descom avînd un aspect caracteristic de ciorchine de struguri. Celule an umplu vasele dilatate, în vecinătatea cărora pătrunde o reţea p formată din celule mari. Mai găsim aci leucocite degenerate, hialine şi bacili. Focarele lardacee sînt în mare parte alveole cu celule a căror pereţi sînt în descompunere, pe cînd în juru alveolele au o tendinţă la proliferare epitelială. în interiorul a alveole s-ar forma ici şi colo adevărate celule gigante. Se

deduce din aceste experienţe şi din altele analoge că *bacilii vii, ca şi bacilii morţi, au o predispoziţie specială la formarea de noduli în interiorul puimonilor, ei avînd soarte diferite. Noi acordăm un mai mare interes formării celulelor gigante chiar în alveole, luînd naştere în mugurii alveolari.* Este evident că celulele gigante iau naştere aci în interiorul alveolelor şi tocmai în epiteliul alveolar, cum vom vedea mai tîrziu. Acestea pot fi comparate cu unele celule gigante tuberculoase intraalveolare.

Faptul că celulele gigante iau naştere din epitelii sau din mugurii alveolari, l-am reprezentat pe planşa II, figura 14.

Pulmonul este desigur un organ al cărui proces de regenerare este puţin cunoscut, în afară de cel de la animalele tinere ; totuşi, după vindecarea procesului morvos se observă procese regeneratoare.

Se poate observa aci limpede că în micile focare necrotice sau atrofice, alveolele trimit muguri însoţiţi de vase de neoformaţiune.

Mugurii iau naştere din epitelii sub formă de mase plasmodice ? chiar dacă nucleii se plasează în muguri la periferie, nu e o dovadă că ei aparţin unor celule izolate. E mai probabil ca situaţia să fie analogă cu a altor formaţiuni de muguri în care aceştia se transformă mai tîrziu în celule şl ţesuturi. Vom putea generaliza această părere, deoarece formarea mugurilor este destinată chiar unei astfel de diferenţieri.

Dacă autorii ne arată desene în care se văd limitele celulelor în interiorul celulelor gigante, aceasta nu dovedeşte cu nimic că e vorba aci de o fuziune a celulelor. E mult mai probabil că avem de-a face aci cu un început de diferenţiere a mugurilor celulei. Mai ales cînd e vorba de elemente de neoformaţie sau de regenerare a ţesuturilor, nu avem nici o dovadă pentru a admite o fuziune celulară, căci se poate urmări cu precizie formarea celulelor gigante prin mugurii celulei şi prin cariochineze provenind de la o singură celulă. Mai trebuie să remarcăm aci că mugurii, chiar supuşi unor observaţiuni mai precise, nu conţin în general corpi străini. Mugurii strangulaţi şi amputaţi reprezintă adevărate celule gigante. Aceste constatări ne demonstrează clar că celulele gigante provin din mugurii alveolari şi din alveolele epiteliale fără nici o tendinţă la fagocitoză, dar cu tendinţă la regenerare.

Am studiat de asemenea celulele gigante în mulţi noduli la cai morvoşi. Ele iau naştere mai ales în nodulii morvoşi miliari peribronşici.

Am descris aceşti noduli în lucrarea noastră a
respiratorii (Zeitschr. f. Hygiene, t. 39, 1901), în
cazurile acute de morvă, nodulii răspîndiţi în p
albicioşi, translucizi şi înconjuraţi de o zonă ro
fig. 16) nu prezintă în general în dezvoltarea lor
interstiţială celulară şi un centru de o consistenţ
foarte îngrijit e necesar pentru a putea recunoaşt
aci cu noduli peribronhici. Se poate urmări forn
în bronhiile cele mai mici. Ei prezintă un epitel
care ^par lungi elemente bazofile granuloase, proba
Lumenul lor este dilatat. Găsim acolo fragmente d
laţiuni, ici-colo bacili izolaţi şl hematii. Se mai po
hiile cele mai mici şi în alveole, mase colora
palide, şi în care găsim nuclei, astfel că putem
face cu celule gigante.

De altfel se mai pot recunoaşte aci adevărat
văzute cu nuclei situaţi la periferie.

în jurul bronhiilor găsim glande mucoase
dintr-un epiteliu umflat şi sticlos ; ţesutul per
cabil de degenerat şi formează un ţesut embrion
din celule rotunde, care se întind între alveolele
foarte redus şi tapisat cu un epiteliu umflat. A
mase omogene. în acest caz găsim de asemenea va
înconjurate de mici hemoragii.

Aceste elemente formează cei mai mici nod
mai mari noduli sînt mai vechi. Bronhiola cen
tată în aceste cazuri, plină cu fragmente de le
stanţă granuloasă în care se găsesc bacili f
sînt în general ulcerate şi un dop al masei de
jurul lor, formînd împreună centrul nodulului.

Apoi, către periferie, găsim de o parte un ţ
laltă parte mase *omogene* în care masele neoplasti
De aci ies apoi ţesuturi neoplastice între alve
care sînt foarte mici, rotunde, tapisate cu o p
aspectul unui ţesut glandular în interiorul căr
celule gigante. Alte alveole sînt mai puţin com
ales mari elemente rotunde şi pline de granula
se găseşte încă un strat dintr-un ţesut granul
proliferate şi îngroşate, avînd pereţi omogeni şi

Caracterul bronhial al acestor noduli nucleari e foarte interesant, căci arată că cei mai mulţi noduli ai morvei nu mai sînt de origine hematogenă ci probabil de origine bronhială, în planşa II, figura 17, se vede această origine la o mărire foarte mare.

Putem recunoaşte acolo degenerescenta celulelor epiteliale {E, JET), invazia nucleilor în ciorchine de struguri, compoziţia mugurilor morvei şi pătrunderea lor în ţesutul peribronhial. Alveolele din vecinătate sînt ocupate de un epiteliu (a) cu mitoze şi celule gigante (5). Celulele gigante sînt o regulă ,• în acest caz ele sînt expresia tendinţei regeneratoare a epiteliului alveolar.

Am reuşit de asemenea, experimental, să constat în morvă formarea de muguri ai alveolelor sub formă de celule gigante destinate să înlocuiască ţesutul distrus. în ce priveşte forma şi originea celulelor gigante, ele îşi datorează formarea unei proliferări a ţesutului alveolar.

Mai întîi, e evident că epiteliul alveolar se umflă, se separă de membrana bazală, prezintă tendinţe la cariochineză, se divide şi umple alveolele ; ţesutul vecin prezintă celule fixe, celule fibroblastice. în această regiune nu se găsesc leucocite care ar fi uşor de recunoscut, căci ele suferă în morvă modificări considerabile. Nu găsim, cel puţin în această regiune ele proliferare epitelială şi nici în aceea a alveolelor, nici o urmă de leucocite. Dar în unele alveole apar în afara epiteliului proliferat celule gigante înconjurate de epitelii care se găsesc în diviziune indirectă.

Celulele gigante sînt rotunde, fără prelungiri pronunţate, prevăzute cu o protoplasma puţin colorată. Nucleii sînt situaţi la periferie şi radiaţi. Ei sînt mai închişi la culoare, mai subţiri decît acei. ai epiteliilor alveolare, centrul lor este ocupat de resturi de nuclei şi nu sînt în stare să mă pronunţ asupra categoriei acestor nuclei şi să spun dacă sînt nuclei mari, foarte închişi la culoare, probabil în degenerescentă filamentoasă, sau poate nuclei ai epiteliilor, care* au degenerat în centrul celulei gigante, ca la celulele gigante ale tuberculozei. Posibilitatea ca ei să poată fi resturi de leucocite, imigrate în celulele gigante, nu este exclusă, dar nu avem despre aceasta, nici o dovadă.

E evident că aceste celule gigante nu derivă din leucocite şi e deci interesant de constatat în ce fel epiteliul în proliferare se transformă pentru a da naştere celulelor gigante şi se aşază la periferie. Ne credem autorizaţi în genere să presupunem că avem de-a face cu un proces analog celui descris mai sus la formarea de mu-

guri, cu deosebirea că la aceştia e vorba de o proliferare ectoge
pe cînd aci avem de-a face cu o proliferare endogenă.

Cum se vede în planşele noastre, nu se poate vorbi de o fuzi
a celulelor, ci dimpotrivă, distribuţia particulară a nucleilor ne a
riză să credem într-o *tendinţă de diferenţiere ulterioară a celu*
în alveolele neoplastice.

Cred deci că constatările făcute în morvă sînt chemate să j
fice convingerea noastră că avem de-a face, în celulele gigante
această afecţiune, cu o varietate de formaţiuni de muguri.

IV

CELULELE GIGANTE ÎN LEPRĂ

în lepră, ca în cea mai mare parte din leziunile cronice pro
prin bacterii şi prin paraziţii ţesuturilor, se pot observa celule
gante ; e deci interesant de a şti cum se comportă bacilii leprei
de asemănători cu bacilii tuberculozei.

Mai mulţi autori contestă existenţa adevăratelor celule gi
leproase. Celulele gigante polinucleare în lepră sînt destul de
dar de obicei clar distincte de celulele din tuberculoză. Aceast
explică prin acţiunea diferită pe care ele o exercită asupra
turilor. Bacilul tuberculozei provoacă o mortificare grabnică a
turilor ; masele moarte dau naştere la tuberculi. Apoi trebui
luăm în seamă iritaţia mult mai mare pe care o produc a
ţesuturilor. în lepră dimpotrivă, am observat o adevărată sim
a bacililor şi celulelor ; bacilii sînt atît de mici şi de puţin in
că nu produc decît o mărire succesivă a celulelor ţesuturilor
junctive şi vasculare, fără a produce mase mai mari de ţes
modificate, care, văzute la microscop, ne dau impresia unei n
sau a unei necrobioze şi care contribuie la formarea de c
gigante. Dar e totuşi sigur că în lepră, putem găsi celule g
ca şi ţesuturi necrotice care sînt în relaţie intimă cu pro
leproase.

în 1882 noi am descris împreună cu Cornii celule giga
lepră ; ele s-au format în celulele ţesutului conjunctiv ca şi e
liile, după o înmulţire difuză a bacililor în interiorul celulelor.
chow descrisese deja, în studiul său asupra tumorilor lucrur
loge, dar nu a făcut o distincţie precisă între masele bacilare şi

astfel că prezența celulelor gigante rămîne îndoielnică. Dar noi am făcut apoi o distincție precisă între masele bacilare şi invaziunile bacilare în celule şi am observat cum celulele se măresc şi cum nucleii se înmulțesc. într-adevăr, eu n-am precizat modul de formare al nucleilor, pentru că n-am observat decît rareori figuri cariochinetice. Am accentuat mai ales că celulele gigante astfel produse nu posedă de obicei decît un mic număr de nuclei. Mărimea acestor celule gigante este adesea aceea a celulelor din tuberculoză.

In afară de această formă de celule gigante, în lepră am observat şi altele. Mai întîi autorii descriu în lepră celule gigante care seamănă perfect cu celulele gigante din tuberculoză. Ramony Cajal descrie formațiuni asemănătoare într-un leprom al feței, în care nu s-au găsit, în realitate, nici tuberculi, nici necroză, pe cînd Rickli descrie în ficat celule gigante care aparțineau de asemeni unor focare tuberculoase, astfel că e foarte probabil că în acest caz era vorba de o combinație a tuberculozei cu lepra. Ar fi important, cum am arătat într-o lucrare asupra leprei, de a căuta dacă şi în alte organe era vorba de asemeni de tuberculoză şi ar fi de asemeni interesant de a stabili natura acestor celule.

Cercetările noastre în această direcție sînt destul de interesante (Babeş şi Mosehuna). Am găsit, în afară de focarele tuberculoase, infiltrațiuni leproase şi am putut rareori observa bacili ai leprei care au pătruns chiar în focare.

Cîteva celule gigante conțin bacili avînd caracterele bacililor leprei, deşi e probabil că aceste celule gigante îşi datoresc originea unei iritații de natură tuberculoasă. Aceste celule gigante au cel puțin habitusul celulei gigante a tuberculozei. Dar nu vrem să susținem prin aceasta că nu există celule gigante ale leprei, care ar fi constituite după tipul celulei lui Langhans. în această privință, există noi observațiuni ale lui Schaffer şi Klingmiiller, care combat afirmațiile lui Hansen şi Looft. Aceşti autori pretind că peste tot unde se găsesc celulele gigante Langhans, n-ar fi vorba de lepră, ci de tuberculoză. Schaffer a găsit de trei ori în nodulii pielii, adică în acei avînd tendință la degenerescentă, celulele gigante ale lui Langhans în țesutul conjunctiv al noilor formațiuni care conțineau bacili, pe cînd însăşi celulele gigante nu conțineau decît rareori bacili. în aceste cazuri, nu există nici necroză, nici structură a tuberculului, într-un alt caz, am găsit în celulele gigante numeroşi bacili ai leprei ; bacilii se găsesc mai ales în afara celulei. Schaffer constată în majoritatea cazurilor sale celule gigante Langhans, dar nu

găseşte în general necroză ; acest autor menționează totuşi mase necro-
tice în ganglionii limfatici ,• el desenează în acelaşi timp modificări
splinei în lepră, care corespund tuberculilor, prezentînd o cazeifica
centrală şi corespunzînd celulelor gigante ale lui Langhans. Tot astfe
Arning descrie la leproşi vegetații polipoase ale peritoneului avî
în interior mase necrotice. Schaffer e dispus să considere toa
aceste formațiuni ca tuberculi. Acest autor nu merge totuşi aşa depar
ca Hansen care aproape nu vrea să admită necrozele produse
bacilul leprei. Putem neglija această părere, mai ales pentru că ea
e bazată decît pe faptul că autorul nu a văzut niciodată astfel de n
croze ; pe cînd cel mai mulți experimentatori au văzut aceste necroze
locuri unde o confuzie cu tuberculoza trebuia să fie *a priori* exclu
(în nervi, mamelă, testicule, bulbul ocular etc).

Dar dacă necroze asemănătoare există, atunci dezvoltarea ce
lelor gigante în lepră e justificată prin aceasta, mai ales cînd necro
lucrează pornind de la un corp străin. De altfel, masele bacilare însă
fac funcțiune de corpi străini •, ele pot deci să fie considerate ca dî
naştere la celule gigante ; într-adevăr, ele nu produc -decît o uşoa
iritație şi nu au, ca alți bacili, o acțiune rapidă, care nu permite na
terea unor astfel de elemente.

Bazîndu-mă pe observațiile mele, am putut distinge în lepră ca
goriile următoare de celule gigante :

1. Celulele gigante leproase de origine endotelială sau fibrobl
tică. în celulele corespunzătoare pătrund bacilii leprei, care forme
un fel de simbioză şi se constituie în colonii, iar în acelaşi timp fav
zează producerea de nuclei şi de protoplasma, dar fără să determ
un mare număr de nuclei. în unele locuri, mai ales în ganglionii l
fatici, aceste formațiuni ating dimensiuni considerabile, înmulți
bacililor în sinus este foarte activă, pe cînd centrii limfatici sînt
obicei lipsiți de bacili. Găsim apoi mari celule gigante rotunde, pre
zute cu un grup central de nuclei şi înconjurate de vacuole c
conțin în interiorul lor, în parte, colonii de bacili.

Ganglionii fuziformi limfatici nu prezintă nici un fel de caze
care sau de adevărată necroză; mai tîrziu ei prezintă o color
caracteristică analogă cu capsula suprarenală ; ei pot fi infestați
bacili şi să se calcifice. Se întîlnesc rareori astfel de celule gigante
splină şi în măduva osoasă ; în ultimul organ se găsesc mieloplaxe
şi alte elemente mari avînd nuclei periferici, conținînd hematii gă
sau un conținut de mase hialine şi o mai mare cantitate de bac

2. Pentru moment, putem considera ca *pseudocelule gigante* celulele gigante ale leprei care sînt sudate prin substanţă interstiţială şi formează mase mai mari bacilare conţinînd mai mulţi nuclei.

3. Celule gigante leproase sub formă de mase alungite sau rotunde, situate în cavităţi şi care se comportă într-un fel analog mieloplaxelor, avînd o mulţime de nuclei, prezentînd vacuole cu colonii de bacili, derivînd, în parte cel puţin, din mugurii vasculari.

4. Celulele gigante cu corpi străini. Nu le găsim decît rareori în jurul coloniilor libere de bacili *{Histologia leprei)* ; aceste celule par să derive din mugurii vasculari. Aceştia înconjură adesea coloniile leproase sub formă de semilune ; ei conţin mai mulţi nuclei difuzi sau nuclei centrali şi puţini bacili sau mici colonii. In alte cazuri, aceşti muguri vasculari giganţi iau naştere în jurul adevăratelor celule leproase, evident ca un proces regenerator* care poate servi şi la încapsularea şi la transportul materialului străin.

5. Celule gigante de natură epitelială, mai ales în glandele mucoase care adesea se găsesc în proliferare în lepră. Nu e rar să observăm cavităţile glandulare ocupate de mari mase protoplasmice, cu grămezi de nuclei centrali. In alte părţi, epiteliile sînt, pentru a spune astfel, confluate, sau mai bine zis, masele protoplasmice de natură epitelială s-au format avînd nuclei situaţi la distanţe regulate şi se prelungesc sub formă de muguri sau de ramificaţiuni de mase protoplasmice.

Cum ele sînt neoformaţiuni, nu e probabil că e vorba aci de o contopire de celule şi e mai plauzibil că avem de-a face cu o formaţie de muguri şi cu vegetaţiuni, cum se poate vedea clar în planşele lucrării mele, *Histologia leprei.* E vorba aci foarte probabil de o vegetaţie burjonantă, formată dintr-un material celular nediferenţiat.

în acest sens, o astfel de formaţie trebuie să fie considerată ca o adevărată celulă gigantă. Ea nu conţine, ca şi vegetaţiile proaspete, decît un număr mic de bacili.

6. într-adevăr, fuziunea sau mai bine-zis sudura celulelor glandulare prin învelişul bacililor este posibilă de exemplu în testicule ; este cazul pseudocelulelor gigante sau *celulelor gigante prin coaglutinare.*

7. In fine, n-am nici un motiv să exclud posibilitatea că în lepră, de asemeni, s-ar forma *celule gigante de tip Langhans.* într-adevăr, aceste celule sînt rare şi ele trebuie să fie examinate cu multă atenţie ca să putem elimina complet originea tuberculoasă. Dar puterea de a produce astfel de iritaţii celulare nu e specială tuberculozei. Lepra

poate să provoace alteraţiuni analoge tuberculozei, ca şi celula La hans. De altă parte infecţiunile mixte, cu tuberculoză, sînt foa frecvente. Se poate chiar întîmpla ca tuberculoza să atace o regiu leproasă şi invers, astfel că se pot găsi bacili leproşi într-o regi tuberculoasă şi în celulele lor gigante se pot găsi bacili ai leprei, că aceste celule sînt, fie că nu, de natură leproasă.

Nu putem totuşi nega existenţa în lepră a acestor celule c prezintă focare necrotice analoge cu tuberculii, faţă de observaţ făcute de autori foarte conştiincioşi. Trebuie să ţinem totdeauna sea de faptul că lepra are o evoluţie foarte diferită şi e posibil ca o rap înmulţire de bacili să producă o cantitate mai considerabilă de tox sau că o mai mică rezistenţă a organismului să dea loc excepţiona leziuni analoge cu tuberculii.

V

CELULELE GIGANTE ÎN TUMORI

1. GENERALITĂŢI

Desigur că între geneza celulelor gigante în măduva oaselor tumorile inflamatorii specifice sau în jurul corpilor străini şi aceea a celulelor gigante ale adevăratelor tumori, nu există o deos esenţială. în toate aceste cazuri se găsesc diferite forme de c gigante. în unele tumori, formarea celulelor gigante e foarte evid Nu numai că apar în mare număr, dar sînt foarte voluminoase şi f variate. Pe cînd cîţiva autori admit diverse geneze pentru aceste maţiuni, alţii vor să atribuie formarea lor unei iritaţii produse d corp străin ? alţii sînt dispuşi să le considere ca formaţiuni a plastice şi alţii, în fine, ca fagocite. în general, se face o sep între celulele gigante Langhans cu nuclei periferici şi celulele gi ale măduvei oaselor (tipul mieloplaxelor). Hansemann şi B găsesc în tumori trei feluri de celule gigante :

1) Celulele gigante ale parenchimelor, care, în diferite tu iau naştere din elementele tumorilor prin creştere şi prin cariochin acestea se găsesc adesea în endotelii şi sînt analoge celorlalte mente ale tumorilor. Diferiţi autori descriu acolo o diviziune nuc directă şi ici-colo una indirectă şi astfel s-ar forma nuclei mai b în cromatină (Trambusti). Tot astfel, Strobe, Goldm Manasse, descriu mitoze în celulele gigante, dar toţi afirmă sînt rare ; Borst nu le-a putut observa niciodată. De asemene

s-a putut dovedi precis formarea lor prin confluenţă ; ultimele forme s-ar găsi mai ales în ţesuturile degenerate, în care nucleii, ca şi protoplasma, sînt în descompunere (Manz).

2) Hansemann admite celule gigante datorite corpilor străini, după tipul Langhans şi consideră tipice acelea ale tuberculozei şi ale sifilisului ; din această categorie fac parte fără îndoială şi celulele gigante care nu pot fi considerate ca simple celule gigante pentru corpi străini. De pildă, acelea în care se produce o necroză centrală a protoplasmei celulare prin cauze toxice, nutritive şi mecanice (Becher) ; se mai admite că tipul Langhans ar lua naştere din tipul mieloplaxe. în orice caz, asemenea formaţiuni iau naştere în urma unei transformări a capilarelor, cum admit Borst, Lubarsch, Str6be.

Borst crede de altfel că aceste forme se găsesc mai des în tuberculoză decît în tumori.

3) Celulele gigante ale sarcoamelor osoase, cu nuclei distribuiţi uniform, cu periferia protoplasmică subţire, de tipul mieloplaxelor, dar lipsite de nuclei fuzionaţi, pe cînd celulele gigante ale măduvei oaselor sînt ele însele lobate şi nu posedă nuclei separaţi. Faţă de aceste afirmaţii ale majorităţii autorilor, sîntem siliţi să admitem o altă părere.

In majoritatea cazurilor, în sarcoame, după convingerea noastră, formarea celulelor gigante se explică printr-un proces vascular şi prin mugurii vasculari. Denumirea de celule gigante prin corpi străini nu exclude această geneză şi nici denumirea de celule gigante ale parenchimului, căci în sarcoame parenchimul însuşi ia naştere din vase şi din părţile vasculare. Celulele gigante ale osteosarcoamelor însăşi nu pot fi diferenţiate de celelalte, deoarece producţia celulelor gigante în sarcomul osului este *iri* legătură intimă cu vasele. Mai ales celulele gigante care în clasificarea lui Hansemann nu figurează, mai ales tipurile *sincitium (Plazentarriesenzellen)* sînt acelea care ne interesează şi care sînt de asemenea în legătură cu vasele şi spaţiile. în aceste cazuri, stimulul pentru formarea celulelor gigante îl constituie înmugurirea vasculară şi proliferarea vasculară ; celulele gigante se dezvoltă mai uşor în tumori, pentru că aci părţile vasculare şi mugurii vasculari sînt adesea în contact cu corpii străini, mai ales cu materialul mort sau cu produsele rezistente corpusculare. Celulele gigante ale epiteliilor în cancer, în special acelea de origine epitelială, trebuie să fie deosebite de toate celelalte, căci aci, în realitate, găsim o

proliferare celulară independentă, în legătură cu degenerescenta teliilor.

Vom vedea că şi aci, în afară de producerea celulelor gig ale epiteliilor, se găseşte şi o producere de celule gigante din pa ţesutului conjunctiv şi a vaselor.

în acest grup de celule gigante epiteliale s-ar putea încadra celulele gigante care iau naştere din ţesutul muscular şi din ne glie ; în fine, se întîmplă că celulele gigante iau naştere în tun independent de fibrele ţesutului conjunctiv şi de alte părţi dife ţiate ale acestui ţesut, şi fără concursul activ al vaselor.

Şi într-o altă problemă nu sîntem complet de acord cu autorii : găsit că în celulele gigante ale tumorilor, *ca şi în celulele ţes conjunctiv, ca şi în cele ale epiteliilor, diviziunea indirectă a nuc nu este o excepţie, cum cred autorii, ci dimpotrivă, regula.* în reali figurile diviziunii celulare sînt aci foarte diferite şi foarte neregu cum o afirmă de altfel şi autorii şi aş putea să adaug că putem să nu le vedem ,• de aceea nu s-a dat acestei forme de diviziune c lară, în tumori, importanţa necesară.

Mai intervine o altă cauză, şi anume, metoda folosită, căci autorii ştiu că adesea nu se vede cariochineză în preparatele v şi puţin colorate, mai ales acolo unde sînt însoţite de alţi nuclei mari ; adesea sîntem izbiţi constatînd cîte mitoze se observă la croscop cînd examinăm cu o imersie puternică, pe cînd cu o m mai slabă abia se vad.

Colorarea joacă şi ea un rol important în această problemă ; sind safranină apoasă nu se văd decît figurile cromatice colora roşu. Prin coloraţii asemănătoare, ca şi prin duble coloraţii, se nosc şi figuri de diviziune care nu apar prin celelalte metode.

De altfel, preparatele recente şi bine fixate arată şi cu h toxilină-eozină diviziunea nucleilor foarte precisă şi în care acromatică e bine pusă în evidenţă. Cu metoda Heidenhain reuşit decît rareori să observ cromatozomii în tumori.

Mi se pare foarte important să insist asupra diverselor granu şi vacuole care se găsesc în celulele gigante ; autorii au s puţin aceste formaţiuni, deşi ele constituie caracterul cel mai i tant al celulei.

Mă mai deosebesc de ceilalţi autori printr-o altă chestiune, r la celulele gigante ale tumorilor: în realitate, s-au descris c gigante în diferite tumori, dar mai ales ca formaţiuni accidental

constituind nu numai în tumorile oaselor, o parte esenţială a tumorilor.

Grupurile de *sarcoame angiopîastice* şi de mixosarcoame, ca şi tumorile maligne ale placentei, care de obicei n-au nimic de-a face cu oasele, sînt tumori formate mai ales din celule gigante, nefiind dovedit faptul că au ca origine un corp străin.

Dar cu o singură expresie sau cu o singură explicaţie, nu se poate lămuri problema celulelor gigante, căci, deşi corpii străini şi mai ales obstacolul care se opune regenerării înmuguririi ţesuturilor joacă un rol important în producerea celulelor gigante, prin aceasta, explicaţia formării lor nu e încă epuizată.

înainte de a descrie şi studia formele izolate ale celulelor gigante ale tumorilor, ne vom ocupa de problema diviziunii indirecte a lui Arnold, forma cea mai frecventă a diviziunii pentru celulele gigante.

Acest distins savant presupune, cum se ştie, segmentări directe şi indirecte (mitotice), ca şi *fragmentări* directe şi indirecte. Diviziunile nucleare directe se caracterizează prin persistenţa .substanţei nucleare cromatice, pe cînd segmentarea indirectă (sau cariochineză) şi fragmentarea indirectă se caracterizează printr-o modificare în substanţa rezultată în cursul diviziunii. Dacă e vorba de ultima formă, substanţa cromatică a nucleilor se condensează la periferie, apoi aceeaşi substanţă se retrage din diversele părţi, pentru a forma figuri în formă de inele sau de reţele; urmează strangularea, astfel că părţile strangulate se găsesc în relaţie un oarecare timp cu figurile nucleare. Arnold este desigur primul care a observat figuri de diviziune directă a nucleilor în celulele tumorilor. Martin, ca şi Cornii, au confirmat aceste constatări, ultimul aprobă chiar simpla diviziune a celulelor migratorii în tumori.

Clogoma nu găseşte în sarcoamele formate din celule mari decît o diviziune indirectă, dar sînt şi foarte numeroase excepţii şi el crede că poate reduce indicaţiile lui Arnold la produse artificiale. Tot astfel, Siegenbeck admite încă diviziunea celulară atipică sub formă de segmente conice, ale căror părţi convexe sînt situate unele în faţa altora şi care ar da naştere la celule gigante. Granulaţiile fine ale protoplasmei admise de Arnold în diviziunile indirecte nu au fost observate de Siegenbeck.

Pfitzner nu admite altă diviziune celulară decît cea cariochinetică, pe care am putea-o considera ca o fragmentare indirectă, dar formele de fragmentare în tumori sînt mai bogate în cromatină decît în ţesuturile normale. Klebs, după ce s-a ocupat de anomaliile în diviziunea nucleară, a tumorilor, recunoaşte de asemeni forme abortive,

ca şi diviziune incompletă, dar nu se pronunţă asupra faptului de
şti dacă în aceasta din urmă s-ar produce o diviziune indirectă
sensul lui Arnold. în orice caz, Klebs nu pretinde să rezol
următoarea problemă : putem găsi, în afară de cariomitoză, alte for
de diviziune a nucleilor ? în orice caz se găsesc forme care puteau
considerate, după situaţia lor, ca fenomene progresive.

Arnold admite în celulele gigante, mai ales în sarcoame, fra
mentarea indirectă ca forma obişnuită a diviziunii nucleilor. Aci ar
vorba la început de înmulţirea filamentelor cromatice, care prod
ghemuri, strome şi reţele, formînd mai tîrziu noduri, pe cînd perife
nucleilor ia o culoare mai închisă ; apoi apare o diviziune în lobi
nucleilor şi o coloraţie mai închisă a periferiei lor. Substanţa crom
tică se retrage ulterior spre diferite puncte, rezultînd diferite form
ţiuni de aparenţă nucleară, cu o substanţă intermediară palidă. Aceas
substanţă intermediară dispare progresiv, începînd strangularea pro
plasmei ; subzistă încă legături filiforme între nuclei. Arnold co
stată acelaşi tip la celulele polinucleare ale sarcomului şi car
nomului.

De altfel, Arnold admite, în afara acestei diviziuni celulare, a
formaţiuni şi chiar confluenţa celulelor.

Această descriere a lui Arnold, în ce priveşte mai ales fr
mentarea indirectă, a fost combătută de Cornii în lucrarea sa asu
celulelor gigante ale măduvei oaselor, în care insistă pe bună drept
asupra faptului că toate constatările lui Arnold nu demonstrea
că ar fi vorba de o diviziune directă a nucleilor sau de o fragment
indirectă ; pentru a exclude în aceste cazuri cariochinezele, ar treb
să fim în stare să urmărim diviziunea sub ochii noştri. Schiţele
Arnold ar corespunde deci stadiilor de repaus ale nucleilor şi
stadiilor de diviziune.

Arnold răspunde, argumentînd că figurile desenate de Corn
diferă de adevăratele mitoze în ce priveşte forma şi seria modificări
şi că observarea unor nuclei în inele sau în reţea, cu strangula
exclude ideea unei stări de repaus. Provenienţa şi geneza aces
forme ar fi enigmatice.

Noi acceptăm totuşi felul de a vedea al lui Cornii, bazaţi
motivele următoare, pe care le vom dezvolta şi mai departe.

Cercetările mele în ce priveşte aceste formaţiuni mi-au ară
totdeauna, dimpotrivă, filamentele cromatice, cu razele acromatice
centrozomi, şi chiar mitoze gigante în aparenţă neregulate şi hip
cromatice aglomerate, dar destul de caracteristice. Uneori se pu

constata o oarecare regularitate a figurilor asemănătoare cu acelea descrise de Krompecher. Dar, de obicei, raporturile erau mult mai complicate şi de. loc comparabile cu formele de cristale.

Afirmaţia lui Arnold se sprijină pe baze foarte slabe, considerînd că toate figurile şi nucleii pe care i-am văzut în celulele gigante ale sarcoamelor şi ale măduvei oaselor, erau văzute în stadiul de adevărată mitoză sau în stadiile precursoare sau continuatoare ale mitozei.

Prin urmare, Arnold pare să considere, cel puţin in parte, stadii preparatoare, neregulate, ca fragmentări indirecte şi cred că putem considera ca atare cel puţin toate desenele făcute de el şi de Strobe; de asemenea, trebuie să mă feresc de părerea care susţine că pot fi considerate ca excepţionale figurile care se pot interpreta în acest fel. Mi se pare mult mai just să admitem că nucleii giganţi, bogaţi în cromatină, prin formarea de anse şi corpusculi neregulaţi, prepară mitoze complicate, dar în care nu lipseşte numărul corespunzător de centrozomi şi de raze ; totuşi, această fază trece repede şi face loc unui oarecare număr de nuclei, adesea lobaţi şi care păstrează legături între ei, foarte bogaţi în cromatină, mai prezentînd adesea resturi de mitoze. Semnificaţia figurii cromatice poate fi interpretată greşit, cu atît mai uşor cu cît în aceste mitoze există fragmente foarte scurte de filamente sau fragmente în diviziune longitudinală, care amintesc diplococii şi formează lanţuri semănînd cu streptococii, dînd ghemuri între care este situat un număr de formaţiuni incomplete, abortive, care acoperă adesea figurile acromatice.

Am demonstrat totuşi în planşele mele că acestea nu lipsesc nici în cazurile cele mai complicate. Ar fi ciudat ca asemenea formaţiuni confuze să poată produce nuclei compleţi şi de aceeaşi mărime. Se poate admite că tocmai aci se produc nuclei lobaţi şi în formă de coşuri, modificări numite de Arnold, *fragmentare indirectă.*

Cu siguranţă că există şi *fonte nucleare, mai ales sub formă degenerativă,* şi am văzut rareori diviziuni celulare neregulate în care filamentele nucleare nu se constituie în figuri mitotice, ci păstrează aproape dispoziţia substanţei cromatice a nucleilor.

In orice caz, trebuie să recunoaştem şi aci dispoziţia în diplococi a fragmentelor şi nu e exclus ca aceştia să formeze mai tîrziu o figură cromatică.

Vom reproduce constatările făcute într-un *osteosarcom cu mari celule gigante,* care prezintă o asemenea diversitate a nucleilor şi a felului lor de diviziune încît ar fi greu de admis un singur fel de

diviziune. Am tratat o porţiune moale, roşiatică, a marii tumori, p
metoda lui Heidenhain şi am reprodus pe planşa III, figura 53,
ţesut în parte fibroblastic (f), cu mari celule gigante, nuclei şi d
ziuni nucleare speciale. Marea celulă gigantă G, cu numeroase p
lungiri omogene, conţine vacuole şi nuclei ; marile vacuole rotu
sau turtite conţin filamente şi reţele speciale, de o coloraţie închi
unele din aceste filamente sînt subţiate la extremitate şi conţin
interior corpi de culoare mai închisă, semănînd prin aceasta cu u
bacterii *(b).* Alte vacuole sînt goale, pe cînd altele conţin corpi
ciali, clari, cu centrul mai închis.... Alte vacuole sînt evident res
care provin din dispariţia nucleilor, de pildă în a, unde se vede to
cum mai mulţi nuclei se umflă şi formează spaţii mari goale, pe
la periferie mai există resturi ale substanţei nucleare. De aseme
b şi v sînt vacuole produse în acest mod ; în v se pot recuno
numai mici resturi nucleare.

In afară de aceşti nuclei distruşi, celula conţine şi nuclei nealte
în repaus, bine coloraţi (n), dar în care se văd clar figuri spe
semănînd cu ochi de păsări. Acestea provin dintr-o transformare
cială a părţilor cromatice ale nucleului, întrucît nimic nu de
strează originea lor parazitară. Alături de ele se mai găsesc în c
nuclei mai mici şi palizi (n'), ca şi figuri de diviziune nucleară. Celu
are ceva special, cu o figură tipică de astru, care arată cum s
găsi în celulele gigante alte celule în mitoză foarte activă. Dimpo
figura cromatică neregulată K' nu prezintă nici o delimitare cel
şi poate fi considerată ca un proces de diviziune atipică a însăşi c
gigante.

Vedem astfel într-o singură celulă gigantă diferite forme de n
şi de celule, care se distrug în parte, dar care se multiplică pe de
parte în moduri atît de diferite, încît trebuie să ne întrebăm dacă şi
măsură înmulţirea acestor elemente contribuie la proliferarea celu
gigante. în afară de această celulă gigantă, se mai găsesc aci
elemente cu nuclei giganţi care formează un grup strîns şi ca
putea fi consideraţi de Arnold ca ducînd la fragmentare indi
Tot astfel, vedem în Z', într-o celulă mare, o formă nucleară
ficată, specială, care ar corespunde de asemenea unei fragme
indirecte, ca şi celula g'', în care se găsesc 4 nuclei semi
aranjaţi ca nişte scuame. Dar aceste din urmă constatări nu
par demonstrative, deoarece în aceste preparate figurile acron
nu apar de loc şi prin urmare e mai raţional să admitem că e
într-adevăr de o diviziune specială, neregulată şi incompletă,

care nu e dovedit că ar fi vorba de un proces foarte diferit de segmentare indirectă (cariochineză). în acest preparat găsim încă o cantitate de formaţiuni problematice, adică filamente particulare în vacuole conţinînd corpi hialini, care denotă probabil unele procese de coagulare, apoi tumefacţii speciale ale fibroblaştilor f cu granulaţii hialine în protoplasma.

E un bun exemplu pentru diversitatea elementelor care se găsesc în sarcoamele cu celule gigante şi care îşi aşteaptă explicaţia. Ar fi prematur să ne pronunţăm de pe acum asupra semnificaţiei lor, dar ceea ce e sigur, este că celulele gigante înşile sînt sediul diferitelor alteraţii nucleare tipice şi atipice, regresive şi progresive, care evoluează adesea concomitent.

2. CELULELE GIGANTE ÎN SARCOAMELE ANGIOBLASTICE

Primii experimentatori care se ocupaseră de celulele gigante, J. MiiiIer, Rokitansky, C. Robin, constataseră că aceste celule gigante, care se găsesc în măduva oaselor, se găsesc şi în numeroase tumori. Aceste celule au fost găsite pentru prima dată în tumori de J. Miiller, înainte de publicaţiile lui Robin; Lebert, în *Fiziologia patologică* (1845), consideră aceste forme celulare ca aparţinînd tumorilor fibroblastice. Dar atunci cînd Robin a putut să observe aceleaşi celule în măduva normală a oaselor, părerile lui Lebert nu mai puteau fi susţinute şi Nelaton dădu, în teza sa, o bună descriere a celulelor gigante ale tumorilor. Acelaşi autor susţine că ele pot fi găsite în oase şi că ar fi de o natură relativ bună. E vorba totdeauna de tumori roşii-brune, adică de formaţiuni bogate în vase.

Cercetările lui Virchow au adus mai multă lumină în această chestiune şi au arătat că se pot găsi celule gigante în diverse tumori şi mai ales în sarcoame.

E ciudat că experimentatorii au căutat în ultimul timp să precizeze structura fină a acestor elemente, fără să se ocupe mai de aproape de geneza lor, problemă la care se opreau mai ales vechii experimentatori. J. Miiller care ne vorbeşte deja de ,,celulele mame", stabileşte o relaţie între această expresie şi concepţia unei dezvoltări ulterioare a ţesuturilor şi Arnold este acela care a descris formarea mugurilor şi punţilor de vase noi, formaţiuni care au dat naştere la experienţe mai precise asupra conexiunii unuia sau mai multor muguri vasculari cu celulele gigante; Rouget descrie asemenea cordoane protoplasmatice, „cordoane angioplastice", care conduc la formarea de tumori

ale vaselor în urma unei degenerescente a protoplasmei. Wegen
care este un adept al teoriei *osteoclastelor* a lui Kolliker, des
tocmai prelungirile celulare ale celulelor gigante care pătrund pa
în mugurii vasculari şi în vasele recent formate. Cînd resor
oaselor e terminată, osteoclastele s-ar transforma în vase. Aceste i
caţii se refereau la măduva oaselor, totuşi în curînd ele au fost
statate şi pentru celulele gigante ale tuberculozei şi sarcomului.

Deşi Langhans lasă să se întrevadă această părere, lui B
dowsky îi revine meritul de a fi precizat relaţia dintre cel
gigante şi vase, atît în tuberculoză cît şi în celelalte noi formaţiu
de a o fi stabilit în mod mai precis. După acest autor, celula gigant
dezvoltă de obicei ca un mugure vascular şi el a reuşit să inje
vasele corespunzătoare pînă la celula gigantă. El dă acestor forma
numele de *angioblaste,* explicînd vaeuolele din celulele gigante şi
ţinutul format din eritrocite al cîtorva celule gigante, prin conexi
acestora cu vasele, ca şi prin tendinţa la formarea de lumene vascu

în ce priveşte interpretarea celulei gigante, părerea lui Ranv
(1874) asupra celulelor vasoformative constituie un progres. Leb
explică masele protoplasmatice multicelulare şi bogate în prelun
care se canalizează prin vaeuolizări şi formează în interiorul
eritrocite, ca o regulă generală în dezvoltarea sistemelor vascu
Astfel se dezvoltă primele vase ale embrionului în blastoderm şi
tîrziu, chiar vasele iau naştere în acelaşi fel în embrion. Mielopl
măduvei oaselor sînt celule asemănătoare vasoformative, care
de fapt în conexiune cu vasele. Cînd, în urma unui obstacol oar
nu se pot dezvolta pînă la formarea de vase, ca în măduva oa
ele sînt comprimate în cazul acesta către oase. Celulele gigante
interpretare analogă în tumori. Deşi Lebouq observă că nu a
să găsească relaţia celulelor tumorilor cu vasele, Fischer,
dowsky şi Steuderer reuşiră s-o stabilească deja în
Steuderer nu se pronunţă atît de categoric ca Brodow
căci el nu socotea că nucleii celulelor gigante seamănă cu ac
epiteliilor şi că prelungirile protoplasmice ale acestora au la pe
nuclei ovalari care ne dau impresia unei invazii de capilare. El su
ca şi Sehuppel, că celulele gigante se formează din capilar
complet dezvoltate, dar. din capilare modificate.

în 1877 am examinat sarcoamele în ce priveşte raportul l
vasele şi am ajuns la următoarele rezultate : cu ajutorul unor r
delicate de examen al sarcoamelor mai ales moi şi tinere, în d
mixosarcoame, am găsit în preparatele proaspete insule speci

număr mare (v), solide, ramificate, cu prelungiri în fascicule (ca sălciile, iarna), în care se găsesc vacuole ce se reunesc pentru a da naştere la vacuole mai mari (pl. III, fig, 19). In acestea se găsesc de asemenea multe eritrocite. De la aceşti muguri pleacă, de obicei, două şiruri paralele de celule fuziforme (s), ce lasă între ele un canal, în timp ce mugurele, care este solid şi lipsit de vacuole care să conţină eritrocite, pătrunde în canal. Dar celulele fuziforme sînt deja preformate pe o mare distanţă a canalelor ramificate.

Se admite acum deseori că celulele fuziforme care delimitează canalele in partea lor îndreptată spre lumen, sînt confluente (ca), plate, gălbui ; ele au devenit lucioase şi în vacuole se găsesc formaţiuni gălbui care pot fi luate drept eritrocite. Alte insule au fuzionat sul> formă de celule mari cu prelungiri (i) ; în mijlocul lor, ţesutul a devenit galben, lucios şi conţine în vacuole formaţiuni galbene analoge cu eritrocitele, de asemenea nuclei pigmentări bruni şi mari mase hialine. S-au găsit uneori şi alte insule, mai lungi, ramificate, analoge cu acelea descrise mai sus. Extremitatea vaselor tinere se termină în muguri asemănători şi e legată prin prelungiri fine sau prin rînduri celulare preformate, cu insulele descrise.

In alte cazuri, găsim în preparatele obţinute în condiţii speciale (examinînd secţiuni proaspete, după ce le-am agitat într-o soluţie fiziologică necolorată sau tratîndu-le după aceea cu picrocarminat şi acid hiperosmic sau cu safranină) o reţea celulară în relaţie cu pereţii vasculari protoplasmatici proliferaţi (pl. IV, fig. 24), mai ales celule mari sau grăsimi celulare topite (iv) legate prin prelungiri protoplasmice cu pereţii vaselor. Centrul acestor celule e gălbui, omogen sau vacuolizat, conţinînd corpusculi gălbui.

Cavităţile se deschid adesea de o parte a cordonului celular devenit gol pe dinăuntru şi par să reprezinte acum punctul de plecare al formelor care ar putea fi numite eritrocite foarte atipice (vp) ; adesea se văd de asemenea bucăţi gălbui sau roşiatice, hialine, rotunde, nuclei pigmentări, o coloraţie gălbuie a conţinutului celular (c) sau formaţiuni de vacuole goale.

Dacă se tratează aceste tumori cu safranină, se constată că sînt celule care formează partea principală a tumorilor şi care prezintă o diviziune celulară indirectă. Acelaşi lucru se petrece în toate sarcoameie tinere mixomatoase, abundente în vase sanguine şi care prezintă o creştere foarte rapidă, ceea ce ne indică o geneză independentă, deşi adesea nereuşită, a vaselor şi a producerii sîngelui. Cu toate că s-au observat adesea în tumori analoge stări asemănătoare, nu putem

afirma categoric că nu apar din vase şi că nu au sau n-au av
legătură cu vasele.

Mai mulţi autori contestă că la adulţi, în tumori, s-ar forma v
independente, pe cînd alţii (Schäffer, Brodowsky, Stricke
Ranvier, Malassez, Monod etc.) admit naşterea independe
a vaselor sanguine în diverse ţesuturi ale corpului şi chiar în perio
extrauterină. E probabil că în aceste cazuri autorii s-au înşelat,
Ziegler care admitea la început aceste păreri, dar a sfîrşit pri
renunţa la ele. în 1878, Malassez şi Monod au publicat o lucr
asupra tumorilor cu celule gigante şi, bazîndu-se pe lucrările lui Ra
vier asupra insulelor şi reţelelor sanguine, admit că s-ar găsi as
de formaţiuni în tumori.

Vrem să reproducem pe scurt cîteva cazuri bine observate :

1. *Cancer haematodes al testiculului.* Un individ de 27 ani prezi
o rapidă umflare şi o sensibilitate exagerată a testiculului şi a regi
inguinale ; a murit după un an. Testiculul, în degenerescentă cazeo
e traversat de cordoane fibroase bogate în vase.

Se găseşte o tumoare de mărimea unui cap, lobată, derivînd
regiunea sacrată corespunzătoare şi luînd naştere din ganglionii
fatici, în parte degeneraţi, în parte pulpoşi sau hemoragiei.

în ficat şi în plămîni s-au găsit metastaze pulpoase, hemorag
cele mai mari avînd mărimea unei castane ; în splină, un singur n
mai mic. La o disociaţie atentă nu se găsesc numai numeroase c
mari (mieloplaxe), ci şi o reţea protoplasmatică, cu granulaţii dis
în rînduri, provocînd o stratificare alungită.

Cordoanele reţelei sînt prevăzute cu nuclei alungiţi, dispuşi pe
rînduri. în interiorul cordoanelor se găsesc vacuole goale sau restur
eritrocite. Pe secţiuni se ohservă o umflara.a protoplasmei; în lu
cordoanelor se găsesc mari cavităţi distincte, conţinînd corpu
sanguini. De la periferie pleacă fine prelungiri protoplasmatic
relaţie cu formaţiuni analoge. Uneori, cavităţile sînt în legătură
fine eanalicule avînd aparenţa capilarelor.

Aceste constatări corespund într-adevăr unei modalităţi embri
de formare a sîngelui ; într-adevăr, aci se găseşte mai mult ma
protoplasmatic decît în condiţiile menţionate mai sus, căci num
cantitate mică contribuie la formarea vaselor. Formarea vaselor
sîngelui este incompletă; nu este vorba decît de celule metat
Autorii se întreabă dacă aceste celule ale tumorilor sînt indepen
sau în legătură cu sistemul vaselor şi conchid că este vorba de
două modalităţi indicate mai jos. Mai ales marile cavităţi sang

avînd prelungiri analoge cu capilarele, conţinînd şi leucocite, se găsesc în raport cu vasele sanguine ; dar se găsesc de asemenea insule cu totul izolate, cu mici vacuole conţinînd corpusculi sanguini, care nu conţin leucocite, la fel cu acele pe care le-a găsit Ranvier ,,în epiploonul iepurilor nou-născuţi" (pete lăptoase). Tumoarea este prezentată sub numele de sarcom angioplastic.

2. *Epuîis vascular.* Tumoarea are forma unei fasole, de culoare roşiatică, moale ; este constituită din celule fuziforme şi numeroase capilare, ici-colo angiomatoase. Numeroase mieloplaxe sînt răspîndite în tumoare, unele în relaţie intimă cu vasele sanguine ; cîteva se găsesc în interiorul acestora, altele pătrund, ca nişte polipi, în interiorul vaselor. Învelişul endotelial al vaselor rămîne intact.

Celulele gigante constituie uneori pereţii capilarelor ; alte celule gigante se găsesc complet izolate în ţesuturi ; ele sînt înconjurate de o vacuolă căptuşită cu un strat endotelial, granulos, posedînd scurte prelungiri protoplasmice ; vacuolele pot fi goale sau pline cu eritrocite între celulele gigante şi vase. Se vede de asemenea legătura evidentă între celulele gigante şi vase. Unele sînt în contact cu vasele de la care au primit sînge, altele reprezintă desigur celule vasoformative independente.

3. *Epulis fibros.* O tumoare mică, dură, alcătuită în mare parte dintr-un ţesut fibroblastic, neposedînd decît puţine vase ; la suprafaţa stratului endotelial se găsesc celule gigante care pot pătrunde şi creşte uneori în vase ; ele formează adesea un fel de reţea protoplasmatică, fără vacuole sau eritrocite, dar se văd acolo multe prelungiri protoplasmatice fine. Autorii consideră aceste tumori ca angioplastice, deşi ele nu prezintă o bază satisfăcătoare pentru o astfel de concepţie ; dar există forme evidente de tranziţie cu celule angioplastice. în realitate, se văd forme în care mieloplaxele se dezvoltă pentru a forma angioame, pe cînd în altele, rolul lor este mai limitat.

In aceste tumori conţinînd celule gigante, se găsesc deci atare elemente care se anastomozează, prezentînd prelungiri de creştere, cu vacuole, conţinînd adesea eritrocite, care pot fi considerate ca reţele vasoformative.

între aceste forme şi cele care nu prezintă asemenea caractere, există o serie de forme de tranziţie. Celulele gigante sînt elemente metatipice, incomplete. Tumorile descrise trebuie considerate ca sarcoame angioplastice, susceptibile de a se transforma în angioame şi invers.

Nu toate celulele gigante au această impor
îndoială altele care nu sînt vasoformative şi se p
turile cele mai diverse.

într-o altă lucrare asupra tumorilor pielii din
specială al lui Ziemssen (1883), am descris o seri
şi am explicat mai de aproape importanţa şi naşt
ţiuni. M-am convins, cum rezultă din lucrarea mea
(Centralblatt f, med, W., 1882), că cele mai multe
interpretate numai ca formaţiuni embrionare, cum
şi Ranvier, ci că îşi datoresc originea mai ales u
Comparînd ţesuturile embrionare cu ţesuturile sarc
că în acestea din urmă nu se găseşte nici distrib
delimitarea precisă care serveşte la formarea ţes
dar în cele mai multe sarcoame se observă o discor
şi vase, între material, lumen şi dezvoltarea vaselor,
mai mult material şi vase decît este necesar ; în
apoi vase mult mai puţin regulat distribuite decît î
normal. în ce priveşte sareoamele, în special forme
arată o stare celulară embrionară incompletă, în c
vasoformative sînt distribuite într-un mod specia
excesiv de dezvoltate, în aşa fel încît diferitele
înmulţesc în mod inegal şi abundent, ceea ce ca
sarcomatoasă.

Sareoamele se pot clasifica în: 1) *sarcoame*
vase sînt distribuite regulat şi care se înmulţesc
pînă la formarea de vase complete. Ele sînt în
vasculari sau cu vase formate, sau iau naştere
rămînînd în parte izolate ca insule vasculare sau c
aceste depozite s-au găsit produsele unei canali
formarea sîngelui ?) ; 2) forme posedînd vase
chiar vase vechi metamorfozate (vase sanguine ş
vase pot produce printr-o proliferare embrionară,
alveole. Prin urmare, vasele pot degenera, produc
elemente ale pereţilor pot să pătrundă şi să se în
lumenul şi umplîndu-l sau transformîndu-l în v
Tumorile care iau naştere prin vegetaţii endotelia
cu endotelioamele, dar aci endotelioamele sînt mai
astfel încît caracterul lor devine greu de recunos

în alte cazuri e vorba de o proliferare a per
aci e păstrat (peritelioame) sau nu (unele forme f

lor. Dar şi tunicile mijlocii şi adventiţiale, mai ales fibrele musculare, proliferează adesea ca celule embrionare, formînd atunci masa principală a proliferării sarcomatoase.

Adesea apare în sarcom lumenul mare al vasului limitat imediat de ţesutul sarcomatos care se dezvoltă din pereţii vaselor, ceea ce se poate urmări pe mari secţiuni topografice. Această concepţie confirmă mai ales particularitatea că mitozele în sarcom sînt totdeauna în intimă relaţie cu pereţii vasului şi chiar faptul că sarcomul este sărac în vase, se explică prin extraordinara transformare sareomatoasă a diferitelor părţi ale pereţilor vasculari. Paralel cu această proliferare vasculară se produce o transformare a produselor celulare, astfel că, în afara proliferării celulare, vasele sînt însoţite de mase hialine mucilaginoase, calcare etc, unde sînt comprimate. Mugurii vasculari care prezintă adesea forma celulelor gigante sînt frecvenţi în sarcoame, prezentînd de asemenea aspectul proliferărilor vasculare. Mai ales sareoamele oaselor şi ale celorlalte forme angioplastice sînt foarte instructive din acest punct de vedere. Ackermann s-a exprimat în acelaşi sens în ce priveşte originea sarcomului ; de altfel, vechile teorii sînt întru totul de acord cu această concepţie, care în ultimul timp e adesea combătută sau numai ignorată. Se susţine mai ales că există sarcoame care nu au relaţii cu proliferările vasculare — ceea ce am admis totdeauna ; totuşi acest fapt nu poate să ne împiedice să considerăm marea majoritate a sarcoamelor ca tumori de origine vasculară.

în ce priveşte tema noastră specială, am descris în lucrarea mea din 1883 mai multe tumori angioplastice ale pielii. Una, extirpată din ţesutul subcutanat al regiunii cervicale la o fată de 17 ani, avea mărimea unei palme ; era plată, neregulată şi creştea repede. Aceasta poate fi enucleată cu uşurinţă ; este compusă din mai mulţi noduli fuzionaţi, în parte tari şi în parte gelatinoşi, hemoragiei sau de aspectul măduvei ; în tumori pătrund vase îngroşate, fibroase, nodoase, nodulii lor izolaţi lăsînd între ei spaţii pline cu un lichid limpede.

* Părţile cele mai tinere sînt adesea izolabile, fiind aproape în întregime independente, şi în mijlocul lor se găsesc ramificaţii vasculare, şi ele independente în aparenţă. Aceşti mici noduli, examinaţi la microscop, sînt formaţi dintr-o reţea de celule stelate palide, avînd nuclei mari şi o substanţă intermediară granuloasă, pe alocuri diferenţiată prin aspectul ei fibrilar, ca şi prin celulele rotunde foarte mari care fuzionează în parte, pentru a forma mari mase protoplas-

matice. în aceste formaţiuni se văd apărînd mase hialine gălbui vacuole în care se găsesc formaţiuni analoge cu eritrocitele.

Unele din aceste vacuole se deschid în vase prevăzute cu per fini sau în lumenele formate prin diferenţierea celulelor tumora Alături de acestea se găsesc şi vase sanguine în legătură cu asemen celule-vase, limitate prin celule fuziforme. Toate aceste mari pro plasme, cum se găsesc de obicei în astfel de mixosarcoame şi mai a în părţile cele mai tinere, par a fi în parte vase sau formaţii sangu abortive.

Sarcoame pigmentare şi melanosarcoame

Sarcom multiplu al pielii, foarte superficial, roşu-brun, semitra parent, mai ales la mîinile şi la picioarele unui om în vîrstă de 40 a

Tumorile sînt de mărimea unui bob de fasole, sferice, puţin m forme, acoperite cu un epiderm întărit şi foarte destins. Ne-am cr la început în prezenţa unui angiom ; s-a extirpat în timpul vieţii nodul tînăr, elastic şi moale pe secţiune are o culoare roşie-br şi e sanguinolent.

Pe secţiuni subţiri se observă celule fuziforme interpuse în substanţă granuloasă şi ici-colo striată. Această substanţă este în ca tate mai mică la periferia crăpăturilor ; aci celulele sînt mai n şi în parte rotunde. Dacă se compară secţiunile făcute în diferite dire se observă canale, cavităţi sau vacuole în care pătrunde şi se d voltă substanţa tumorii.

într-adevăr, mai sînt şi limfatice şi vase sanguine în care produs o proliferare endogenă. Se admite în general că aceste v nu au pereţi, pe cînd în realitate tot ţesutul proliferat din jur şi ales ţesuturile tumorilor nu sînt decît pereţii lor *îngroşaţi,* ce se poate observa clar în secţiunile în serie făcute la lin tumorilor. în preparaţiile obişnuite nu se vede decît un ţesut s în vase şi în sînge, astfel că nu se putea explica coloraţia închis sîngele *scurs.* în părţile groase ale reţelei celulare se găsesc spaţii chise de altă natură, în general vacuole sau cavităţi concave, conţin puţine vase sanguine cu pereţi endoteliali sau vase limfa cu pereţi formaţi din mase de celule asemănătoare cu mieloblaştii jurul acestora se găsesc porţiuni de culoare galbenă-brună, pigm sanguini situaţi în alveole care conţin şi celule ; pe alocuri, se gă şi eritrocite. *Dacă se lucrează cu acid osmic, în tumori apare o fină, densă, ce formează alveolele în pereţii cărora sînt situate ele*

fuziforme, asemănătoare cu endoteliile. Cu această tehnică, eritrocitele apar în mare număr în cavităţi şi lumenele vaselor, pe cînd prin tehnica obişnuită se dizolvă, colorînd ţesutul, difuz. Această fragilitate a eritrocitelor se explică prin vîrsta lor tînără, căci se observă culoarea lor palidă şi pierderea pigmenţilor, şi concomitent numeroşi normohlaşti. Deci, avem de-a face aci cu o astfel de proliferare vasculară, încît ea formează aproape toată tumoarea şi vasele par lipsite de pereţi, semănînd cu nişte crăpături.

în acelaşi timp apare o structură caracteristică alveolară, ale cărei celule fuziforme funcţionează ca endotelii. Faptul că aceste formaţiuni alveolare apar în acelaşi timp cu eritrocite tinere, pare să demonstreze că primele sînt de o formaţie analogă şi în aceeaşi relaţie cu pereţii vasculari corespunzători, ca în aria vasculară sau în măduva oaselor.

în cazul nostru, formarea pigmentului este condiţionată în mare parte de natura eritrocitelor. Aceste tumori prezintă desigur o analogie cu măduva oaselor, care produce eritrocite.

în aceeaşi lucrare m-am ocupat de geneza melanosarcoamelor. Unele din aceste tumori se găsesc în relaţie intimă cu vasele, deşi se compun dintr-o proliferare de celule pigmentare normale, cromatoforele, şi se deosebesc de celelalte melanosarcome, în care degenerescenta pigmentară este în raport intim cu vasele şi părţile vasoformative. Am încercat, cel puţin în parte, să socotesc acestea din urmă ca derivind din părţile vasoformative embrionare, care conţin pigmenţi în loc de sînge. în faţa acestei concepţii, discuţia dacă pigmenţii iau naştere din eritrocite (G u s s e n b a u e r) sau nu (H e n s c h e l, L i i c k e, K o l a c z e k, Z i e g l e r etc.) este lipsită de importanţă. Mi se pare probabil, cum am arătat şi în lucrarea menţionată, că lacunele, vasele sanguine sau insulele sanguine, se pot forma prin naşterea eritrocitelor, cînd, ea la embrioni, părţile centrale se pot transforma în eritrocite, iar părţile limitante, eventual într-o membrană omogenă. Eritrocitele tinere sînt atipice, mai întîi galbene şi de mărimii diferite, în parte cu nuclei, şi în fine mult mai puţin rezistente decît cele vechi. Dacă la un adult se formează asemenea vase sanguine, ele nu sînt în general stabile, se distrug şi degenerează repede; în apropierea lor se formează mase hialine palide şi sînt înlocuite de eritrocitele din circulaţie, cînd aceste noi spaţii vin în legătură cu vasele.

Se pare că S t r i c k e r, S c h ă f f e r, R a n v i e r, H a y e m, B o u c h e t, M a l a s s e z şi M o n o d admit de asemenea aceste procese. Procesul formării sîngelui poate de asemenea să degenereze, producînd formaţiuni foarte bogate în pigmenţi. Acest pigment poate fi înglobat de

endotelii sau chiar de alte elemente parietale, ca şi de cromatofor
O astfel de ipoteză nu poate fi combătută *a priori* / dimpotrivă, nim
nu ne împiedică să admitem de asemenea, prin analogie cu alte forr
de dezvoltare unilaterală a părţilor vasculare, o formare atipică a sî
gelui. Astfel se explică şi motivul pentru care sarcoamele melani
prezintă şi tipul endotelial; în aceste tumori, înglobarea pigmentul
produce o mărire şi o proliferare a celulei endoteliale. Predispozi
la formarea unei mari cantităţi de pigmenţi anormali lămureşte
constituţia sa cromatică anormală, chimismul său şi rapidele preci
tate granuloase, ca şi iritaţia pe care o produce pigmentul sarc
melor asupra acestor ţesuturi. Stagnarea şi decolorarea corpusculi
sanguini în vasele mai tinere, descrise de G u s s e n b a u e r, cor
pund de asemenea observaţiilor noastre. Părerile ne mai sînt spr
nite pe regiunile unde se găseşte pigmentul în formaţiunile tine
adică în celulele endoteliale foarte umflate, prezentînd adesea o di
ziune indirectă (pl. VÎI, fig. 40, c), apoi în pereţii vaselor tinere
tumorilor şi în fine, în mugurii vasculari şi în marile celule pariet
(e) care se găsesc adesea în diviziune indirectă. In afară de acea
găsim în vase chiar formaţiuni ce derivă probabil din endotelii,
care produc mai întîi celule gigante, cu celule intercalate prezent
o diviziune indirectă (ce) şi apoi în aparenţă, elemente vasculare (
Mai sînt celule gigante cu nuclei periferici în jurul ţesuturilor fi
sarcomatoase. Este o problemă de discutat dacă pigmentul mar
celule fuziforme, care se găsesc în jurul vegetaţiei vasculare (f) are
origine o iritaţie provocată de invazia pigmentului sau dacă ac
celule pot ele înşile să producă pigmenţi.

Foarte interesante sînt şi formaţiunile de celule gigante prevăz
cu diverse figuri neregulate de diviziune şi care conţin în vacuo
lor eritrocite distruse sau fragmente de pigment, a căror protopla
e pigmentată şi în care, în jurul insulelor sanguine, se vede cum înc
să se formeze endoteliul prin cariochineză.

Afirmăm deci că constatările făcute pe multe melanosarc
tinere dovedesc că aceste tumori iau naştere din formaţiunile va
lare la care pigmentul este format printr-o hematogeneză atipică ;
pigment stimulase prin iritaţie endoteliile şi ţesuturile înconjurăt
la formarea de numeroase mitoze, la o proliferare progresivă con
rabilă, prin care iau naştere mari mase protoplasmatice cu nume
nuclei încapsulaţi şi cu figuri de diviziune. într-adevăr, aceste e
cite nu se pot găsi decît excepţional la examenele microscopice,

au o existenţă scurtă, şi de aceea sînt abia pomenite. Deci, pe cînd autorii care au descris formele de melanosarcoame nu pot explica nici proliferarea rapidă, nici formarea de pigmenţi, nici metastazele şi invazia rapidă a întregului organism, noi, bazaţi pe o examinare îngrijită a materialului întrebuinţat, am dat o explicaţie manifestărilor acestor tumori.

Osteosarcoame

K l e b s nu admite decît formarea de sarcoame cu celule gigante ale oaselor, considerîndu-le, ca şi K o l l i k e r, ca osteoclaste. După el, formele periostale sînt mai mult benigne, pe cînd formele mielogene produc curînd *metastaze.*

El nu vorbeşte decît puţin de primele, ci insistă asupra formaţiunilor centrale, asupra dezvoltării unui sistem vascular, astfel că ele seamănă cu anevrismele pulsatile sau chisturile sanguine în care se găsesc la periferie mase sanguine şi celule gigante. Probabil că aşa-zisele anevrisme osoase nu sînt decît astfel de formaţiuni.

K l e b s a crezut chiar că a văzut un asemenea anevrism al arterelor vertebrale şi a admis mai tîrziu că era o tumoare aflată în raport cu osul. La început se constată în os un fel de focar hemoragie, ca un coagul şi în acelaşi timp o resorbţie a osului. La început n-ar fi decît o dilatare a vaselor măduvei şi formaţiunea celulară apare mai tîrziu. Se văd apoi incluse şi mase roşii-brune şi galbene-brune, sub formă de noduli ; apoi formaţiuni chistice către măduva normală, ca şi focare osificate. In focarele brune predomină leucocitele mononucleare cu pigmenţi sanguini, ca şi celule gigante nepigmentate. Locurile deschise sînt formate de un ţesut fuziform. Celulele gigante înşile au nuclei granuloşi, situaţi adesea la centru, frecvent nuclei compuşi sau nuclei giganţi, cu mari nucleoli. La polii nucleilor, K l e b s descrie doi corpusculi coloraţi în roşu, corpusculi polari.

E vorba aci probabil de cariochineze cu corpusculi pe care K l e b s nu le-a recunoscut, astfel că el descrie aceste forme de nuclei şi corpusculi ca forme particulare de diviziune. Sînt mai ales celule în cariochineză, descrise de K l e b s ca nuclei liberi. Acest autor descrie încă diferiţi nuclei şi mase hialine în interiorul celulelor. Celulele gigante ar avea o lungă durată de vitalitate şi facultatea de proliferare.

După K l e b s, părţile chistice arată bine dezvoltarea celulelor gigante, o dată cu începutul formării sarcomului. La limitele chisturilor

se găseşte o substanţă gelatinoasă traversată de vase sanguine, puţ celule gigante, apoi leucocite mononucleare colorate cu eozină, ca resturi de oase ; la margini osteobiaşti enorm dezvoltaţi, care pro celule gigante prin diviziune mitotică ; lamele osoase pot trece di in cordoanele celulelor fuziforme, formînd angiosarcoame.

In ultimii ani, celulele gigante ale tumorilor au fost exami de unii autori ; dar şi la ei se observă o apreciere exclusivistă. ales Z i e g l e r consideră celulele gigante ca luînd naştere numai acţiunea corpilor străini şi S t r 6 b e, ca şi K r ii c k m a n n, dezv mai mult această părere. Am observat în capitolul asupra celul gigante prin corpi străini, că K r i i c k m a n n nu are intenţia să buie acţiunii corpilor străini formarea de celule gigante ale tumori ci dimpotrivă, această cauză nu e adevărată decît pentru unele ce gigante şi excepţională pentru celulele gigante ale tumorilor.

Noi am expus şi experienţele şi părerea noastră în această blemă. Nu vreau să descriu aci decît o tumoare foarte caracteris a coapsei, plecînd probabil din aponevroză. Un tînăr a observat întîi o tumoare dură şi mobilă a regiunii inguinale care se dezvolt început lent şi a devenit apoi de mărimea unui cap de copil. D extirparea acesteia. s-a observat că era vorba de o tumoare cu n zităţi, elastică şi dură, în parte prevăzută cu vase, de aspect hiali grăsos. Ea avea în secţiune o structură trabeculară. Pe secţiune n obţinuse decît o cantitate mică de lichid seros. Tumoarea are asp unui fibrom nu prea tare, cu părţi mobile, cu spaţii limfatice mai şi cavităţi în care a pătruns ţesutul tumoral. Părţile cele mai mo aspectul de tumoare caracteristică (pl. III, fig. 18), mai ales în vaselor limfatice dilatate (v), cu endotelii mai mari; exist proliferare formată din mari celule rotunde, care formează şi gru mici ; ele au nuclei mai mari. In altă parte, se găsesc în jurul va mase caracteristice stratificate concentric şi colorate în roşu prin h toxilina ; ele sînt izolate sau închise în cele mai mari celule blastice. Cea mai mare parte a tumorii este formată din fibrob

cu nuclei voluminoşi, lungi şi cu transformare fibroasă a pă terminale şi periferice (f). între acestea se găsesc celule şi mai ovale, cu mitoze tipice situate transversal în celule *(k).*

între aceste elemente se găsesc un număr de fibre de un închis şi omogen, prevăzute cu nuclei slab coloraţi, adesea în ziune (f[1]). Fibrele par să iasă din celulele fuziforme ; extremi lor sînt umflate. Terminaţiile lor sînt foarte caracteristice ; ele impresia de muguri, care par să fie în raport cu apariţia unor

hialine mai mari, rotunde şi concentrate. Fibrele sînt umflate la extremităţi şi în protoplasma lor colorată în albastru apar numeroşi nuclei de diferite mărimi ; protoplasma înconjură masele hialine descrise mai sus (c). In alte regiuni ale tumorilor se găsesc fibre conjunctive palide sau colorate în roşu, cu un nucleu rotund, şi care nu sînt mai numeroase în jurul vaselor limfatice şi sanguine.

Această tumoare este cu atît mai interesantă cu cît a recidivat după extirpare şi aceasta din urmă a fost mai bogată în celule, dînd impresia unui fibrosarcom cu celule fuziforme, în care erau situate mase hialine, acidofile, ce nu dădeau nici reacţia glicogenului, nici pe cea a amiloidului.

Aceşti caz de *fibrosarcom Însoţit de o formare de celule gigante arată in primul rînd că celulele gigante pot lua naştere direct din ţesutul conjunctiv.* In cazul acesta e vorba de fibre speciale care pleacă din celulele mărite şi în proliferare. Totuşi, după cîte ştiu, asemenea fenomene nu au fost încă descrise. O altă chestiune are de asemenea un oarecare interes, adică relaţia cauzală dintre masele hialine şi mugurii celulelor gigante în aceste fibre. E vorba aci de celule gigante prin corpi străini sau de mase luînd naştere în interiorul celulelor ? Prin analogie cu alte cazuri, trebuie să admitem probabil în acest caz primul din aceste procese, căci nu există nici un *motiv,* nici 6 constatare care să pledeze pentru naşterea intracelulară a acestor mase, pe cînd, pe de altă parte, e sigur că formaţiuni analoge, care se opun proliferării ţesuturilor, conduc la formarea de celule gigante.

In ce priveşte natura acestor tumori, am putut să constat din nou ceea ce am văzut adesea de altfel, că diagnosticul unei tumori fibroase nu poate fi stabilit neţinînd seama decît de impresia generală şi bazîndu-ne pe examenul secţiunilor, oricare ar fi. In asemenea tumori, care cresc repede, fiind însoţite de participarea vaselor, trebuie să ţinem seama totdeauna de părţile moi şi bogate în vase unde se găsesc procese proliferative. Acestea sînt de diverse naturi : cînd au mai ales un caracter inflamator, nu pot influenţa mult diagnosticul, dar dacă e vorba de o proliferare bine limitată sau de celule atipice provenind din elementele ţesutului, mai ales din muguri sau din elemente fibroblastice, în mod excepţional din celule deosebit de mari fiind în stare de mitoză, am putea pune diagnosticul cu puţină rezervă. In afară de toate acestea, nu sînt excluse greşelile.

De pildă, într-un caz unde era vorba de un enorm fibrom regiunea inguinală, însoţit de dilatări ale vaselor limfatice şi care, cu tot examenul minuţios nu s-a găsit nimic sarcomatos, putut da naştere totuşi la numeroase şi mari metastaze pulmonar într-adevăr în acestea din urmă s-a putut constata o mai mare p ticipare a vaselor şi o mai mare bogăţie de celule decît în tumoa fibroasă.

în ce priveşte problema noastră specială, vedem în acest celule gigante avînd ca punct de plecare ţesutul conjunctiv. Ra tatea acestei constatări este explicabilă, pentru că, în acest caz cepţional, ţesutul fibros degenerează direct într-o proliferare sar matoasă, avînd tendinţă la creştere rapidă şi la înmulţirea celule fiind împiedicat însă de o formaţiune hialină specială, în aşa încît la proliferarea celulară a putut să contribuie şi iritaţia prod de corpii străini, dînd naştere în acest fel excepţional celule gigante.

Mult mai des decît în felul acesta iau naştere celule giga în sarcoamele ţesutului conjunctiv incomplet dezvoltat — adică fibroblaşti incomplet divizaţi — sau, cum o admit alţii, printr proces de fuziune. Nu putem accentua şi repeta suficient că la şi la animalele superioare nu s-a putut observa niciodată o ade rată fuziune a celulelor, şi că un astfel de fenomen nu este ad sibil. De altfel, un asemenea fenomen nu a putut fi observat în n precis.

Această ipoteză nu corespunde cu nimic concepţiei noastre des diviziunea celulelor. Chiar în această confluenţă aparentă a a belor sau a acestor fagocite ale animalelor inferioare formînd p modii, este foarte probabil că nu e vorba de o adevărată fuzi celulară, căci celule în aparenţă fuzionate se separă adesea din în acelaşi fel în care fuzionaseră, astfel că avem de-a face mai cu o dispariţie mai mult sau mai puţin completă a limitelor c lare, pe cînd într-o adevărată fuziune celulară trebuie să ve nucleii fuzionînd sau cel puţin o figură cariochinetică comună la d celule, ceea ce nu s-a putut observa niciodată. în acest fel, în unei ipoteze complet lipsite de bază, dispunem de date bine stab în ce priveşte naşterea celulelor mari din muguri sau dintr-o ce mai mică, dar ceea ce se poate observa deseori, sînt în reali procese *care nu au dus decît la o diviziune incompletă a cor celular* şi care pot să ne înşele, făcîndu-ne să credem că sînt parte fuzionate, dar tot atît de fondată şi mai raţională este ipo

că ele sînt pe cale de diviziune. In realitate, cele mai multe indicaţii de celule gigante prin fuziune ne dau impresia că avem de-a face aci cu o conglomerare celulară temporară sau chiar cu o diviziune incompletă a celulelor mari sau a celulelor gigante. Faptul că mugurii celulari pot fi împărţiţi în realitate în mai multe celule este absolut sigur, ba chiar celulele mugurilor, anormal crescute, se pot separa sub formă de celule gigante, în mai multe celule care se diferenţiază apoi unele de altele. Un mare număr de tumori pe care le voi descrie aci confirmă părerea mea.

La o fată tînără s-a dezvoltat foarte repede o *tumoare cu lobuli bine limitaţi in ţesutul subcutanat al mamelei drepte* ; aceasta a fost extirpată şi prezenta aspectul unei mase ramolite, încapsulate, gelatinoasă în parte, străbătută de diverse reţele vasculare, în parte colorată în roşu-brun, în galben sau în alb ; în unele părţi tumoarea este medulară.

Pe aceste regiuni şi mai ales în zonele roşiatice, am practicat cu multă atenţie secţiuni proaspete, servindu-ne de foarfece curbe. Aceste secţiuni au fost apoi examinate pe secţiuni groase, necolorate sau colorate cu picrocarmin. Obţinem astfel imagini instructive (pl. IIlr fig. 19). Se recunosc astfel, într-un ţesut bazai mixomatos, porţiuni colorate în galben, cu celule în parte stelate *[st),* în parte fuziforme, răspîndite ca insule sau ramificate şi care, în parte cel puţin, prezintă începuturi de vase anormale. Astfel în i se observă o insulă situată într-o reţea de celule, dînd impresia unei celule gigante cu numeroase prelungiri celulare. Nucleii sînt situaţi la periferie şi, în interior, protoplasma este omogenă şi puţin galbenă, cu numeroase eritrocite, pe cînd protoplasma de la periferie conţine fragmente şi globule de pigment. Deoarece aci nu avem de-a face cu secţiuni, este vorba de o celulă în formă de insulă, cu tendinţă la formarea unei părţi de vas, cum se găsesc adesea în acelaşi preparat şi neavînd nici o legătură cu vasele. Dar nu se poate preciza dacă ele derivă dintr-un singur nucleu sau din fibroblaşti cu celule gigante (m[1]). Se văd aci cordoane caracteristice ramificate, foarte importante, derivînd probabil din muguri vasculari, fără ca ei să se fi diferenţiat complet sub. formă de vase. Cordoanele sînt formate dintr-o masă relativ omogenă, de o culoare galbenă-roşiatică, la periferia căreia sînt situaţi nucleii care ne amintesc endoteliul. Către partea axială se găsesc numeroase vacuole care conţin puţine eritrocite, de diferite mărimi şi de diverse culori. S-ar crede că în această masă gălbuie se diferenţiază eritrocitele, pe cînd la periferia şi la extremităţile

acestor cordoane s-ar forma muguri cu celule gigante. Mugurii naştere sub formă de ridicaturi cu o înmulţire moderată a nucleil trebuie să accentuăm mai ales prepararea sau diviziunea ţesutu înconjurător, deplasarea celulelor» prin care se formează canale care apoi cresc mugurii (c).

Plecînd de la muguri, fibroblaştii par să pătrundă în ţe astfel că aceste cordoane cu ramificaţiile şi mugurii lor ar putea comparate cu sălcii noduroase. Mugurii cei mal mari sau mug terminali produc îngroşări în formă de măciucă ale celulelor gigante Ici-colo, ramificaţiile prezintă o structură mai regulată ; se pot r noaşte caracterele mici (s).

Spaţiile goale din ţesuturi sînt foarte caracteristice şi fo vizibile prin aplicarea de lamele (sv). Ele sînt limitate de elem celulare speciale ; se pot distinge în aceste celule părţi palide, a galbene-roşiatice, situate spre tumoare şi prevăzute cu vacuole şi menţi, eritrocite, precum şi părţi protoplasmice periferice palid granuloase care trec în reţeaua celulară. Ni se pare deci că a de-a face cu elemente celulare care s-au diferenţiat din muguri din cordoane, care au produs în partea centrală a pereţilor in eritrocite, şi care în părţile externe sînt probabil destinate să nească ţesuturi bine diferenţiate.

Această tumoare este deci de cel mai mare interes pentru Ea poate fi considerată ca un mixosarcom *angioplastic,* în care c terul angioplastic este foarte pronunţat şi poate fi chiar urmăr geneza sa. Afară de celulele fibroblastice, se găsesc şi elem angioplastice, şi acestea nu numai în formă de muguri vascular şi ca cordoane şi insule, care au caracterul vaselor atipice şi al regiunilor hematoformatoare.

Se poate recunoaşte exact producţia de formaţiuni asemănă eritrocitelor în interiorul cordoanelor vaselor neoplazice. Se urmări apoi rolul ţesutului şi direcţia formării vaselor, ca şi ciparea intimă a fibroblaştilor. Foarte interesantă este formare celule, din care iau naştere diferitele părţi ale pereţilor vas Mai ales această tumoare a întărit convingerea mea că ele d dintr-o geneză anormală a vaselor şi sîngelui.

O tumoare analogă, dar care a fost fixată şi colorată cu nină, astfel că mitozele sînt evidente, ne dă o imagine foarte in tivă : este vorba de o *tumoare mare a pielii ieţei,* de culoare brună, moale, în parte pulpoasă. La periferie, tumoarea este fo din celule fuziforme. Spre părţile moi iau naştere ţesuturi mu

ale căror celule sînt separate printr-o substanţă omogenă şi prin eritrocite (pl. III, fig. 20, e). In această substanţă se găsesc vase mari sanguine şi spaţii vasculare, limitate prin elemente fuziforme (v).

Ici-colo, se recunosc vase cu endoteliul proliferativ (v[1]). Cele mai mari cavităţi sanguine şi canalele sanguine mai ales, trimit în diverse direcţii muguri cu celule gigante *(s)* care se transformă în măciuci, prezentînd o figură nucleară foarte densă şi complicată, care umple în întregime mugurii. Aceste formaţiuni se dezvoltă în parte în spaţiile care conţin eritrocite. Spaţiile sanguine sînt înconjurate de numeroase elemente mari, rotunde sau în măciucă, cu mitoze in general atipice.

Se mai găsesc elemente mari mononucleare avînd prelungiri şi nuclei mari cromatici, sau mase mari diferenţiate (c). Ele corespund probabil procesului de fragmentare indirectă descris de Arnold.

Formarea de muguri vasculari este foarte interesantă ; se observă acolo *[be)* cum o masă protoplasmatică, plecînd de la un spaţiu vascular, produce multe mitoze. Pe lîngă aceasta, mai găsim celule gigante cu numeroşi nuclei intercalaţi într-o reţea fibroblastică. Geneza şi formarea acestor tumori sînt deci foarte evidente.

Tumoarea era compusă mai întîi din elemente fibroblastice fuziforme ; la locul descris ia naştere apoi un fel de edem şl o infiltraţie moderată de eritrocite între celule, astfel că se formează un fel de ţesut gelatinos, pe cînd pereţii vasculari devin mai lacşi. La acest proces se adaugă o iritaţie formativă de aspectul unei proliferări excesive de muguri vasculari şi de elemente angioplastice. Este uşor de observat cum mugurii degenerează parţial în celulele gigante şi de a vedea că e vorba aci de o formare atipică. Elementele aflate în proliferare nu sînt deci celulele fuziforme ale ţesuturilor, ci părţile proliferate ale vaselor anormale. Este sigur că proliferarea tumorii derivă chiar din aceste elemente şi nu ezităm deci să prezentăm această tumoare ca o tumoare angioplastică aproape pură. Ne întrebăm dacă nu avem de-a face cu elemente placentare unde mugurii în proliferare pătrund în parte în spaţiile vasculare. Nici originea şi nici formarea celulelor nu se pretează la o asemenea interpretare, astfel că trebuie să cred mai curînd că atare constatări nu sînt suficiente pentru a justifica această ipoteză a originii tumorilor. Este deci mai plauzibil să admitem o dezvoltare vicioasă a vaselor ca o condiţie indispensabilă a unei proliferări a mugurilor şi vaselor, caracteristică acestor tumori. Vreau să mai accentuez faptul că nu există aci o relaţie între tumoare şi os, după cum nu există neoformaţie

osoasă. Tot astfel, nu s-au putut găsi nicăieri corpi străini că li s-ar putea atribui naşterea mugurilor cu celule gigante.

Din aceeaşi epocă datează un alt *mixosarcom angiopîastic* (pl. fig. 24), care luase naştere în regiunea aponevrozei braţului o lungime de 20 cm şi lărgime de 10 cm; tumoarea avea o co tenţă gelatinoasă sau encefaloidă, prezentînd numeroase regiuni r tice sau brune ; se pot recunoaşte aci ramificaţii vasculare în renţă izolate, şi hemoragii.

Preparatele obţinute prin aceeaşi metodă prezintă structura mătoare : şi aci se găseşte o substanţă bazală mixomatoasă cu c de mărime moderată, stelate şi fuziforme în parte, precum şi c rotunde formînd grupuri groase sau benzi ; ele nu sînt independ ci dimpotrivă, sînt în legătură cu vasele şi formaţiunile vascu Direcţia celulelor sau a proliferării celulare depinde de prolife vasculară (w).

Se recunosc mai întîi vasele formate (v), de unde pleacă c fuziforme şi mase protoplasmatice mai mari (p). în direcţia pro rării acestor vase se găsesc mari celule gigante conţinînd va (cv). Acestea sînt în legătură cu insulele vasculare (vp), pe alte insule nu permit să se recunoască o relaţie directă cu v

Pe alocuri, ele sînt în legătură cu celulele gigante fibro tice (iv). Aceste insule au un aspect foarte diferit. în interic găsesc totdeauna mari vacuole, mari mase gălbui care se dif ţiază dînd naştere la eritrocite, sau la fragmente mai mici sau mari. Ele au totdeauna numeroase prelungiri celulare sau proto matice. Şi aci, ca şi in tumorile descrise mai sus, se găsesc c limitate de celule tumorale, la care se poate observa uşor o renţiere protoplasmică în sensul menţionat mai sus... Nu putem d mai amănunţit marea variabilitate a celulelor tumorilor, ca şi ţiile lor cu canalele şi spaţiile de natură limfatică, cum le-a produs parţial în planşe. O parte din aceste formaţiuni au un foarte puţin obişnuit, astfel că ne-am putea gîndi la corpi străir la paraziţi şi, multe din ele nu ar putea fi explicate dacă nu fi lămurit cazul descris mai sus, care ne-a dat imagini atît de p

Naşterea mugurilor cu celule gigante din metastaza pul a unei tumori a bazinului. Aci e vorba de o multipară, de mijlocie, la care jumătatea bazinului era ocupată de o tumo mărimea unui cap de copil şi care ocupa anexele, ca şi jum stingă a uterului, astfel că organul, în această jumătate, dis complet. Tumoarea nu este în raport cu osul. Pereţii interni a

rului, ca şi ovarele, nu prezintă semnele unei stări gravidice anterioare, ceea ce de altfel neagă şi femeia.

Metastazele pulmonare sînt foarte diverse ; ele seamănă pe de o parte cu chisturile sanguine simple sau multiloculare, iar pe de altă parte tumoarea este analogă cu placenta cu vilozităţi gelatinoase, sau are aspectul măduvei, fiind totdeauna bine limitată.

S-au examinat nodozităţile chistice mai mari care seamănă cu hemoragii, mai ales părţile roşii-brune viloase în care, afară de ţesutul fuziform s-au găsit numeroase formaţiuni particulare. De pildă se găsesc aci mase protoplasmatice în măciucă (pl. III, fig. 21, C). Este vorba desigur de muguri vasculari foarte mari. Prelungirile acestor celule *(t)* corespund mugurilor vasculari, iar elementele roşiatice situate în vacuole derivă probabil din sînge.

Grămezile de nuclei care urmează sînt formate în parte din nuclei liberi izolaţi, în parte din mici nuclei fuzionaţi. In stratul următor se văd mari mase protoplasmatice palide şi fin granuloase. într-un alt mugure asemănător, care pleacă din acelaşi vas prin ramificare (C^1), se găseşte un singur nucleu şi în protoplasma, o vacuolă mai mare conţinînd formaţiuni roşiatice acidofile de diferite mărimi, care seamănă cu eritrocitele. în afara acestei prelungiri, se mai identifică o formaţiune particulară *(ck),* compusă din mici nuclei ovali, de aceeaşi mărime, în parte foarte cromatică. Mi se pare evident că avem aci de-a face cu o formaţiune cromatică atipică, cum s-a găsit în mugurii vasculari hipertrofie! ai tumorilor, care produc tocmai muguri vasculari cu celule gigante.

în *s* se recunosc celule fuziforme ale tumorilor şi în c elemente polinucleare rotunde sau mici celule gigante cum se găseau în vegetaţiile înmugurinde.

Din aceeaşi tumoare şi anume din pereţii chisturilor sanguine derivă figura 23. Pe pereţii cavităţilor se găsesc elemente foarte mari, probabil de natură endotelială (c) ; în interiorul protoplasmei, se formează corpusculi roşii, care se dovedesc a fi eritrocite prin coloraţia lor mai intensă şi omogenă şi prin mărimea lor diferită, în realitate aceste elemente acidofile, foarte mici şi omogene (hi),, se găsesc şi în sînge, mai ales la periferie.

înmulţirea celulară care pleacă de la asemenea elemente proliferate este foarte interesantă. Aci este vorba de un fascicul de elemente în măciucă, cu nuclei mari în parte împărţiţi şi care pătrund în lumenul vasului ; se observă aci mari mitoze neregulate (ic), pe cînd alte celule (K^1) se întîlnesc libere în lumenul vasului.

Printre aceste celule se găsesc, deşi rareori, un număr de leu
cite polinucleare (i). Foarte interesantă este şi metamorfoza ch
tului ; el este format probabil dintr-o masă dură, fibroasă, în c
apar celule foarte mari prevăzute cu unul sau mai mulţi nuclei.

în c^{11} nucleul este împins către periferie şi presat, pe c
centrul e ocupat de elemente hialine roşii. într-o altă celulă (
se găsesc doi nuclei, pe cînd în protoplasma sa se văd mici fragm
mai palide.

Un chist mai mic conţine fibrină. La periferia sa se găsesc ce
mari, care nu sînt exact limitate de reţeaua fibrinoasă, în aşa
că s-ar crede că porţiunea centrală a acestei părţi celulare se tr
formă în fibrină. în acest caz este evident că trebuie să admitem
este vorba de vase foarte dilatate, ale căror elemente parietale de
foarte hipertrofice şi, fiind în diviziune şi proliferare indirectă, au
urmare un caracter analog tumorilor. Nu putem neglija să notăm
aici sîngele, ca şi endoteliile în proliferare, conţin un mare număr
formaţiuni acidofile, evident formate în interiorul celulei şi pe
care nu se poate exclude posibilitatea că ar reprezenta un stadiu
trecere către formarea eritrocitelor. Este sigur că o parte din co
nutul acestui sistem sanguin poate să derive din celule în prolifer
provenind din endotelii. Este deci puţin probabil că eritrocitele ti
derivă din aceste elemente. în realitate, se vede cum mugurii e
teliali dau naştere pretutindeni în interiorul cavităţilor sanguine
celule mari şi celule gigante ; nu se poate nega că această neofo
ţiune specială a ţesuturilor tinde să umple chisturile. Celulele gig
ale pereţilor chisturilor se prezintă în mod cu totul particular, apă
alături de elemente fibroblastice mari, puţin numeroase. Ele
analoge elementelor endoteliale. Aşezarea specială a nucleilo
periferie este foarte caracteristică, rămînînd o parte puţin clar
interior ; astfel, nucleii au tendinţa să tapiseze periferia celulelor
cînd interiorul protoplasmei se retracta şi golul care se form
acolo este umplut cu globule acidofile.

Cred că nimic nu se opune ipotezei că aci avem de-a face
tendinţă anormală şi care nu ajunge la formarea de vase. Se
observa aci îndeosebi o relaţie intimă între vasele sanguine şi
ducţia de sînge, astfel că, deşi sîngele format nu ia naştere în
mentele acestor tumori, se poate admite că există o tendinţă
formarea de vase sanguine din partea elementelor proliferate. P
urmări aceasta şi în alte părţi ale tumorilor, unde există o re
strînsă cu diviziunea celulară indirectă.

O metastază bine circumscrisă a pâăminilor, pîecînd de ia o tumoare angioplastică pulpoasă a regiunii inguinale drepte (pl. IV, fig. 25). într-un ţesut cu celule fuziforme şi în parte fibros, se găsesc elemente foarte mari, printre care importante mai ales sînt cele care seamănă cu cele de origine ale vaselor (Cv).

Se deosebesc aci mai multe straturi : celulele cu nuclei foarte mari formează stratul parietal al cavităţilor rău delimitate. în interior se găseşte o reţea foarte subţire, în ochiurile căreia se află corpusculi acidofili care seamănă în parte cu eritrocitele. Din aceste formaţiuni pleacă muguri de celule gigante, prevăzute cu nuclei conglomeraţi.

Elementele celulare care se găsesc în ţesut sînt rotunde, fiind fără. îndoială celule identice, dar care reprezintă diferite stadii de dezvoltare.

De exemplu : se găsesc într-o celulă mal mulţi nuclei coloraţi diferit: C' este un element cu resturi de nuclei şi globule aeidoifile : în ***k*** se găseşte un element alungit, avînd o simplă placă ecuatorială şi un singur globul cromatofil în interiorul unei vacuole ; în ic', o celulă arată o mitoză în y, pe cînd protoplasma este vacuolizată şi în formă de stea ; în interiorul vacuolelor sînt situate elemente acidofile ; în jk'' există o formaţiune analogă, dar cu o mitoză neregulată ; în *k*''' este o mitoză în care nu se pot recunoaşte limitele celulare. Este o celulă mare, neregulată, cu nucleul împins la periferie şi cu interiorul ocupat de elemente roşii. Se mai găsesc mase protoplasmice foarte mari, cu vacudle confluente şi cu resturi de nuclei (C'''). Mai departe se recunoaşte încă în ţesutul bazai o aglomerare de mici celule foarte groase (v), care sînt probabil endoteliile proliferate ale vaselor mici.

Această tumoare este foarte instructivă, deoarece prezintă un mare număr de celule gigante şi formaţiuni care derivă din ele. Se recunoaşte mai Întîi că celulele gigante sînt desigur elemente în care se găsesc exclusiv cariochineze şi elemente acidofile. Constatarea că formarea de vacuole şi de corpusculi eozinofili a avut loc probabil în acelaşi timp cu cariochineză este foarte interesantă, căci nu le putem considera ca o degenerescentă. Forma şi dimensiunile celulelor, precum şi conţinutul lor, dovedesc că celulele gigante polinucleare derivă din mitoze multipolare sau neregulate. îndeosebi formarea de spaţii particulare, în parte cu pereţii diferenţiaţi şi cu eritrocite în interior, precum şi cu muguri cu celule gigante derivînd tot din această celulă cu mitoze atipice este absolut convingătoare. Formarea mitozelor fără limite celulare precise este greu de interpretat. Ele duc probabil la formarea de elemente fibroblastice.

în fine, se poate urmări formarea de resturi
conţinînd resturi de nuclei. Din această figură re
celulelor gigante prin mitoze multipolare, precun
spaţii care seamănă cu lumenul vaselor, formate
celulelor gigante.

Planşa V, figura 26, reprezintă o *tumoare*
hemoragică, cu celule gigante, a regiunii retrope
cu periostul coloanei vertebrale, dar care nu atin
de un ţesut reticular cu ochiuri mari, se găse
gigante foarte mari, în relaţie în parte cu reţeaua
de spaţii sanguine *(b).*

Celulele gigante prezintă prelungiri neregula
din mase protoplasmatice, cu nuclei palizi, rotun
parte cu corpusculi nucleari neregulaţi, răspîndiţi
în interior se găsesc vacuole şi spaţii mai mari
mai mică (c") pătrunde în spaţiile sanguine : în va
eritrocite şi fragmente roşii analoge. Nucleii sî
concentric. în *v* se găseşte un capilar ale căr
sînt celule fuziforme, prezentînd cariochineze c
interior se găsesc eritrocite de culoare mai închi
ţiilor sanguine oare înconjură celulele gigante.

Această tumoare este greu de diagnosticat. P
de o tumoare a corionului, în care plasmodiile po
jurate de spaţiile sanguine. Totuşi, aceasta nu
pentru a putea pune un asemenea diagnostic, ma
anexele nu prezintă semnele unei graviditpăţi an
tumori. Pare să fie vorba mai mult de un fel de
de celule gigante, după cum ne-o arată modul d
şi vacuolelor conţinînd corpusculi. Nu s-a putu
sigur din punctul de vedere al genezei lor.

Planşa V, figura 27, reprezintă o *tumoar*
raport cu osul, conţinînd celule gigante. Tumoarea
mici chisturi sanguine şi părţi roşii pulpoase.
fibros şi dur, prezintă celule fibroblastice mai
mai întîi mitoze în aparenţă libere *(k),* care
carea ţesutului fibroblastie. Se mai găsesc în ţe
rotunde, cu o structură în parte spumoasă, cu n
uneori doi nuclei, şi cu globule roşii în interior

Ceea ce atrage mai mult atenţia sînt celule
în mare parte cu mitoze multipolare (C). în prot

numeroase vacuole cu globule acidofile de diferite dimensiuni. Se mai găsesc celule analoge (c') în spaţiile preformate şi în vase (v). în centru se găseşte o grămadă de nuclei de diferite mărimi, rezultat al unei diviziuni nucleare foarte neregulate, multipolare. în interiorul protoplasmei, în vacuole, se găsesc numeroase elemente acidofile.

Se recunoaşte de asemenea în această tumoare formarea celulelor tumorale prin cariochineză. Insistăm mai ales asupra mitozelor particulare ale ţesutului fibroblastic, căci aci, în interiorul maselor diferenţiate, fibrinoase, apar mari mitoze cu fusuri acromatice evidente, fără să se poată recunoaşte, adesea, protoplasma sau limitele celulare.

Astfel de mitoze se formează probabil din elementele fibroblastice foarte mari. Formarea nucleilor în celulele gigante prin mitoze gigante pare să fie sigură, deşi n-a fost constatată pînă acum, tot astfel ca şi relaţia dintre celulele gigante şi masele acidofile.

Se pune problema de a şti dacă aceste celule iau naştere exclusiv din elemente vasculare sau în parte şi din micile celule în aparenţă independente, adică din celule nefibroblastice, din poliblaşti.

Este sigur că cel puţin o parte din aceste celule gigante sînt situate în vase, dar nu se ştie bine ce devin, dacă ele înşile, descendenţii sau fragmentele lor, trec astfel în circulaţie, sau dacă ele contribuie la formarea ţesuturilor solide.

Planşa IV, figura 28, *reprezintă o metastază pulmonară a unui sarcom alveolar şi cilindromatos al sternului.* Metastaza pulmonară formează nodozităţi difuze, moi, medulare sau slăninoase, în parte hemoragice, în parenchimul pulmonar. Se recunosc aci septurile alveolare *(s)* ca şi micile vase pulmonare înconjurate de ţesut fibroblastic în proliferare. Epiteliile alveolelor pulmonare sînt în parte mărite şi descuamate. în alveole creşte şi pătrunde masa neoplazică sub formă de vase cu pereţii îngroşaţi şi coloraţi în roşu (v). în alveole *(A)* se găsesc în afară de acestea mase hialine cilindrice *(h),* evident în raport cu pereţii vasului, avînd caracter cilindromatos. Celulele tumorale se găsesc situate mai ales în jurul pereţilor vaselor (p), deci ca peritelii, în parte sub formă de celule poliedrice, prevăzute cu nuclei mari şi numeroase mitoze, dar mal ales sub formă de glomeruli sau de plăci ecuatoriale. Masa celulară este limitată spre alveolele pulmonare de un fel de epiteliu, sau mai bine zis se recunoaşte aci o masă protoplasmatică în care se găsesc nuclei *(t).* Mai găsim mari mitoze multipolare *[k')* care pot servi probabil la formarea maselor protoplasmatice a celulelor gigante polinucleare (r).

Elemente particulare, de culoare închisă, rombice, s
celulele tumorilor, fiind probabil în legătură cu
mente fibroblastice.

în această tumoare, cea mai caracteristică
simplă şi omogenă; apoi mitozeie groase ale un
găsesc în special la extremitatea vaselor hialine î
posibil ca aceste formaţiuni particulare să aibă
mitoze, ceea ce vom vedea de altfel în alte cazuri
mentele hialine, mal ales cheratohialine şi îndeo
lelor epiteliale, se divid în aşa fel, încît substanţa
în interiorul elementului în plină mitoză. S-ar păr
gigante se formează prin mitoze multipolare. Se c
bine că proliferarea celulară poate duce în primu
unor mase protoplasmatice fuzionate, care se di
celule.

3. CELULELE GIGANTE ÎN TUMORILE CARE SE FOR

Am arătat deja că, de la început, celulele
diate în tumorile oaselor şi că ele constituie u
tumorilor osului. Cum unele mieloplaxe sînt ase
gigante care se găsesc în măduva normală a
vechi credeau că sareoamele cu celule gigante
pentru os şi considerau tumorile viscerelor cu
rarităţi. Klebs admite de asemenea această păr
nici un caz, afară de cel al lui Virchow, în
nu ar fi de natură osoasă. Dar aici, ca şi în
bănuieşte că este vorba de metastaze muscula
măduvei oaselor, puţin dezvoltate şi puţin frapan
găsim şi în sarcoame ale muşchilor celule giga
sarcoplaste în proliferare. Mai există şi limfoame
gigante, asupra naturii cărora Klebs s-a pronunţ
Şi noi am examinat un caz analog şi nu ne îndo
o metastază medulară sau de o transformare
nului limfatic şi a splinei, adică de un fel
medulară, întrucît ţesutul ganglionului limfati
într-un ţesut analog cu măduva oaselor, cu
mielocite şi celule gigante. într-adevăr, se poa
multe tumori ale osului, celulele gigante sînt mi

întrebăm oare e originea lor. Sînt celule gigante prin corpi străini/ osteoclaşti sau muguri vasculari? Derivă ele din oase şi tocmai din mieloplaxe sau, în fine, din alte celule speciale ale oaselor ?

Cercetările noastre ne-au adus la concluzia că tumorile oaselor, ca şi celelalte tumori cu celule gigante, pot avea o geneză diferită, cum o arată descrierea următoare :

O tumoare alveolară în parte osificată a tibiei, avînd mărimea unui cap de copil, la un om de 30 de ani, şi *care progresase rapid.*

Tumoarea a fost extirpată fără mare greutate, dar limitele dintre os şi tumoare nu erau precise. Pe o secţiune transversală se găseşte un fel de structură alveolară, cu un schelet dur, în parte calcificat, analog cu ţesutul conjunctiv (pl. III, fig 22, i). în interiorul alveolelor se găsesc elemente foarte diferite : mari celule polinucleare aderente la pereţii alveolari; apoi, se mai observă un fel de epiteliu cu celule cubice de dimensiuni diferite şi cu nuclei foarte mari (c^{I}) ; în alte părţi, alveolele sînt căptuşite cu o masă protoplasmică, în care se află mici nuclei (c^{II}). De la pereţi pleacă mase protoplasmatice în măciucă cu nuclei mari şi nucleoli, formînd astfel adevărate celule gigante (c^{III}).

Ele se detaşează adesea de la pereţi şi rămîn astfel libere (c^{IV}). Se găsesc adesea unele aproape complet ocupate de figuri de diviziune nucleară multiple şi foarte complicate (c^{V}) şi se observă ici-colo corpusculi polari şi filamente acromatice. Este sigur că din aceste celule derivă, prin diviziune indirectă, alte celule gigante. Mai găsim acolo elemente poligonale analoge cu celulele epiteliale, cu nuclei mari şi mici umplînd lumenul. Vom reveni.

Aceeaşi tumoare, pe o secţiune longitudinală, prezintă o structură specială (pl. IV, fig. 29). între ţesutul conjunctiv şi fibrele impregnate cu granulaţiuni calcare (ca), identificăm formarea de canale. în ţesutul conjunctiv se găsesc vase sanguine foarte dilatate, conţinînd sînge şi fibrină. Ele cresc de la centru spre periferie. Pot fi considerate ca formaţiuni endoteliale sau periteliale cu celule foarte mari şi pe cale de proliferare. Formaţiunile celulare esenţiale sînt în parte degenerate sau au fost înlocuite de mase hialine.

Aci e vorba probabil de tubi celulari sau de vase căptuşite cu celule poligonale sau cubice, avînd o protoplasma granuloasă, nuclei mari veziculoşi şi nucleoli mari coloraţi în roşu.

Limitele celulare nu sînt totdeauna bine vizibile, de pildă în c^{I}, unde marile mase protoplasmatice căptuşesc pereţii- La extremitate, tubii sînt căptuşiţi cu o masă protoplasmatică cu celule gigante şi cu nuclei mari şi numeroşi.

în c^{III} se vede un mugure lateral cu celule gigante conţinî
nuclei foarte mari şi nucleoli.

într-un alt loc, extremitatea tubului e ocupată de o mare celu
gigantă cu protoplasma vacuolizată şi cu nuclei palizi, lobaţi,
parte segmentaţi. Mal ales la extremitatea tubilor se văd prolifer
celulare importante, ca mitoze aplicate în parte la pereţi, în pa
libere şi colorate în roşu, bipolare sau multipolare *{k' şi k").*

De aci pleacă evident elemente care umplu în parte tubii, m
ales celule foarte mari cu nuclei mari ; în alte cazuri, element
pereţilor înmuguresc, pătrunzînd în interiorul tubilor (c^{V}). Astfel
naştere în parte celulele gigante rotunde cu grămezi de nuclei c
trali (c^{VI}). Tumoarea seamănă în general cu o formaţiune de t
cu numeroase celule gigante şi numeroase mitoze, dar care
seamănă cu mieloplaxele. Dimpotrivă, aci e vorba de o prolife
atipică de mari celule, probabil de origine endotelială, iar form
de celule gigante este, natural, rezultatul marilor mitoze atip
Nicăieri nu se găseşte imaginea care ar putea fi considerată c
segmentare directă sau o fragmentare directă sau indirectă, deş
vorba aci de o tumoare în parte osificată, care pleacă de la os şi
ar putea fi considerată ca un osteosarcom, căci formarea celul
gigante nu e identică cu aceea a osteoclaştilor sau mieloplaxel

Ea aparţine formaţiei speciale a tubilor tumorii şi nu are
logie în osul normal. Nu se poate admite formarea de celule gi
cu corpi străini, căci nu se găsesc astfel de corpi. Numero
vacuole din celulele gigante sînt formate probabil din substanţe
s-au dizolvat, probabil din glicogen. S-ar putea admite, în defi
că infiltraţiile calcare ale ţesuturilor care opun o rezistenţă, la
liferare, au contribuit cel puţin în parte la formarea de celule gi
deşi se găsesc deopotrivă celule gigante şi în părţile neealci

Ceea ce caracterizează tumoarea este deci proliferarea şi înm
rirea ei evidentă, în relaţie intimă cu mitozele atipice multipol

Un epulis al gingiei maxilarului inferior cu proliferare
ne dă un bun exemplu, într-un preparat proaspăt şi necolora
celule gigante ale tumorilor osoase. Tumoarea, care e în legătu
osul şi pătrunsă de lamele de os, este bine circumscrisă şi pro
în felul unei ciuperci. Ea este de culoare roşie-brună, moale,
formată în părţile mai tari de un ţesut cu celule fuziforme şi de
de os, avînd un strat mai bogat de osteoblaşti, pe cînd în
mai moi se găsesc celule gigante într-o stromă analogă cu

fuziforme (pl. VIII, fig. 42). Mai ales marile vase foarte dilatate sînt foarte instructive, ca şi spaţiile vasculare (v).

In aceste spaţii se găsesc celule gigante cu numeroşi nuclei centrali, apoi o protoplasma vacuolară fără limite precise. în aceste vacuole se observă ici-colo eritrocite. Uneori în aceste spaţii nu se văd decît grupuri de nuclei înconjuraţi de o cantitate mică de protoplasma şi de o masă de eritrocite, probabil resturi de celule gigante. Din loc în loc găsim celule gigante cu un spaţiu mare plin cu eritrocite *(gv)* şi cu o substanţă granuloasă.

Spaţii analoge sînt apoi ocupate în parte de foarte mari celule gigante (g). Ele sînt limitate de un contur sinuos sau în zig-zag, constituit de numeroase vacuole mai mari sau mai mici.

Alte spaţii au aspectul unor capilare dilatate, dar tapetate cu elemente fuziforme speciale, care trimit în parte prelungiri spre interior.

Aceste spaţii conţin şi eritrocite alături de celulele gigante. în interiorul lor se găseşte un spaţiu gol şi bine circumscris, care seamănă cu lumenul vascular şi este plin cu eritrocite. Această constatare ne arată că celulele gigante sînt situate în spaţii preformate, aflate în relaţie intimă cu sistemul vascular. Aci avem de-a face probabil cu muguri vasculari plecînd de la celulele endoteliale, care pătrund în spaţiile preformate, fără să se fi transformat totuşi complet în vase. Alte celule gigante sînt probabil proliferări strangulate ale mugurilor vasculari, poate de natură limfatică, şi care pot ajunge în aceste spaţii.

Trebuie să ne întrebăm acum dacă apariţia spaţiilor chiar în celulele gigante corespunde tendinţei către formarea de vase. Dar nu pot să mă pronunţ asupra faptului dacă eritrocitele care se găsesc în aceste spaţii s-au format pe loc. Nu e probabil cazul, căci corpusculii formaţi în acest fel sînt de obicei mult diferiţi de eritrocitele normale.

în orice caz, nu se găsesc leucocite în spaţiile sanguine. Aci nu se poate vorbi nici de celule gigante prin corpi străini, căci nu se găsesc corpi străini nici în celule, nici în jurul lor. Ele aparţin tumorii însăşi şi pot deriva din formaţiile mugurilor vasculari, după cum se poate bănui o geneză analogă pentru mieloplaxele normale (vezi Schaffer).

Aş vrea să menţionez încă o *tumoare cu totul aparte cu celule gigante, a regiunii submaxiîare* şi care, în aparenţă, nu este în relaţii nici cu mandibula, nici cu hioidul, dar care e formată din fuziunea mai multor lobi.

Tumoarea avea mărimea pumnului şi s-a dezvoltat la un om tîn mai întîi încet, apoi repede şi mai difuz. în secţiune prezintă structură în parte reticulară, în parte alveolară, de culoare galbe roşiatică sau chiar brună şi de o consistenţă în parte cărnoasă, parte medulară.

în regiunile mai moi, secţiunile ne prezintă o structură speci alveolară (pl. V, fig. 30). Se distinge mai întîi o stromă formată dint substanţă fibrilară albăstruie, înconjurînd celule a căror nuclei aci uneori foarte mari (/'), cu nucleoli palizi ; putem chiar recunoa mitoze, elemente fuziforme în proliferare, care sînt probabil aceeaşi natură (ic şi ic'). Ar fi în realitate posibil să ne găsim în zenţa unor spaţii în ţesut, căptuşite cu endotelii. în interiorul ţesut fibroblastic se pot recunoaşte şi celule care nu sînt probabil natură fibroblastică, cu nuclei palizi şi cu o protoplasma violetă, circumscrisă.

Alveolele par să rezulte din proliferarea endoteliilor ; se recu într-adevăr elemente care pleacă din pereţi şi se dezvoltă formînd celule cubice şi poligonale, cu nuclei vitroşi şi prolife prin cariochineză. O celulă în cariochineză este mai ales foarte resantă prin conţinutul său polieromatie. în realitate, protopla acestor celule este transformată într-o reţea vacuolizată, în care situaţi corpusculi rotunzi, de diferite mărimi şi culori, de obicei Ceea ce ne izbeşte mai ales în aceste tumori sînt marile sau f marile alveole, umplute cu foarte mari celule vizibile chiar cu o liber, şi celule gigante. O astfel de celulă e vizibilă în C ; vedem o mitoză gigantă ramificată, formată din bastonaşe duble con corpusculi polari şi raze foarte evidente.

Protoplasma acestor celule este de asemenea reticulată şi co mari fragmente colorate mai ales în violet şi în roşu şi foarte nuclei albaştri. în interior se găseşte o reţea formată din mici tonaşe.

Celula (C') este mult mai mare şi e formată dintr-o protop reticulară roşie-brună, avînd puncte nodale de unde pleacă radiate. Se mai găsesc aci mari cavităţi rotunde conţinînd corp hialini formaţi în parte din bastonaşe.

Nucleul acestei celule este caracteristic ; se distinge o subs bazală abundentă cu numeroase vacuole şi în care apar globi sau roşii.

c^{IV} ne prezintă o formaţiune particulară ; este un fel de

găsesc mai mulţi corpi coloraţi în roşu clar, de mărimea unui eritrocit. Pare să existe un raport între aceste celule şi celulele endoteliale. E sigur că nu este vorba aci de un conglomerat de celule, ci de celule foarte active. Aceasta rezultă din numeroasele mitoze ale celulelor gigante, cu corpusculi polari într-una din aceste celule şi este foarte interesant de văzut cum apar numeroase şi diverse formaţiuni hialine în această celulă pe cale de diviziune indirectă.

Nu este deci admisibil ca şi celula să fie în degenerescentă ? structura vizibilă a acestui nucleu corespunde unei transformări speciale, în care corpii roşii corespund cu nucleina şi nucleolii.

în ce priveşte formaţiunile deosebite în interiorul acestor celule, ele trebuie considerate ca produse ale activităţii celulare. Este vorba de corpusculi fuxinofili şi mai ales de mase acidofile. Micii corpusculi albaştri sînt probabil de natură mucoasă sau calcară. în interiorul cîtorva formaţiuni se produce o diferenţiere. E vorba în parte de glicogen şi de âmiloid.

în orice caz, această constatare prezintă un oarecare interes, căci ne face să veclem în aceeaşi celulă cu o activitate celulară înaintată produse atît de diferite, asemănătoare cu cele ale vacuolelor digestive acidofile şi bazofile ale infuzorilor.

în ce priveşte locul pe care-1 ocupă tumoarea, nu am constatat ţesut epitelial şi vacuolele trebuie considerate ca provenind din elementele ţesutului conjunctiv sau endotelial, astfel că formaţiunile gigante trebuie să fie considerate ca derivînd din aceste elemente, pe cînd formarea de celule gigante ar putea fi explicată printr-o tendinţă spre formarea de vase a acestei tumori, care ar putea fi considerată ca un sarcom alveolar cu celule gigante.

4. PĂRŢILE VASOFORMATIVE ŞI CELULELE GIGANTE IN MELANOSARCOAME

Am vorbit despre ele în mod sumar, dar revenim pentru a insista asupra rolului pigmentului în raport cu celulele gigante.

Pe cînd o mare parte din melanosarcoame iau naştere din celulele pigmentare diferenţiate sau din cromatoforer la altele se poate urmări bine dezvoltarea lor din elementele endoteliale şi periteliale, şi adesea o proliferare cromatoforică se îmbină cu una endotelială. Mai mult, participarea vaselor sanguine, mai ales a mugurilor vasculari şi a părţilor vaisformative, este foarte importantă pentru formarea acestor tumori.

în contribuţiile mele la patologia pielii, în *Patolog*
(1883), am arătat că o mare parte din melanosarco
din părţile vasculare şi că există o degenerescen
vaselor în formaţie. în ce priveşte pigmentul, ar
cazurile noastre nu conţine fier, dar trebuie să re
constata trecerea de la pigmenţii conţinînd fier la pi
conţin. Unele tumori sînt caracteristice mai ales prin
dilatate pline cu eritrocite excesiv de palide şi pe
Dar asemenea constatări sînt greu de controlat, căc
palide se descompun rapid prin metodele obişnuite de
granulaţii galbene sau cedează pigmentul lor celulel
lucru se petrece în timpul vieţii, astfel că endote
sînt colorate sau pline cu un pigment granulos.
să producă deci o iritaţie specială formativă as
contribuie astfel la formarea tumorii.

Aceste formaţiuni atipice şi anormale ar pu
ca derivînd în parte din circulaţia generală. Dar nu
posibilitatea participării părţilor vasoformative c
trocite atipice sau mai exact, de globule colorat
trecătoare, formează pigmentul.

în preparatele foarte proaspete tratate cu aci
observa un astfel de proces, pe cînd în secţiunile
în alt mod nu se mai poate recunoaşte prezer
corpusculi.

Din acest punct de vedere ar putea fi consid
matoforice, mai ales nevii, cînd degenerează
cromatoforele intră în proliferare, astfel că pig
apoi o iritaţie proliferativă asupra ţesutului şi m
teliilor şi epiteliilor. După părerea mea, faptul c
constituie formarea unui pigment iritant, care va t
progresiv şi continuu şi care nu se va putea re
proliferare a cromatoforelor sau a părţilor vaso

Astfel, nu se pune problema să discutăm da
din eritrocite sau dacă sînt de altă origine, cum
Liicker Kolaczeck, Ziegler etc.

Este vorba deci de formaţiuni care diferă d
sau de insulele vasculare prin faptul că aci se
sînge formaţiuni atipice colorate, în care com
diferă de aceea a pigmentului sanguin. Cred că î
mai ales în cavităţile noilor vase sanguine, ia

astfel că aci ca şi la embrion, partea centrală a insulelor sanguine se transformă în sînge, pe cînd partea periferică se transformă într-o membrană omogenă elastică. Eritrocitele tinere sînt mai întîi palide, mai mari şi mult mai puţin rezistente decît cele vechi.

Dacă la un ,adult se formează vase noi, acestea sînt puţin rezistente şi eritrocitele care se formează în acelaşi timp se descompun rapid sau devin fragmente hialine palide, fiind repede înlocuite de altele care vin din vasele vechi. Am descris deja în alte sarcoame fenomene analoge.

Prin degenerarea procesului de formare a sîngelui, înţeleg o producţie excesivă a acestor formaţiuni, care se descompun foarte repede. Cunoaştem deja alte modalităţi de dezvoltare atipică a părţilor vasoformative. Astfel, de pildă, aceea a marilor spaţii sanguine ale angioamelor, apoi aceea unde se găsesc multe endotelii, endoteiioame, în fine aceea cu multe elemente ale pereţilor vasului, sarcoame sau peritelioame. In melanosarcoame mai există în realitate, în afară de formarea atipică de sînge, şi mai multe alte aţipii.

Predispoziţia la formarea anormală de pigmenţi are drept consecinţă şi proprietăţile lor chimice anormale, ca şi formarea rapidă de precipitate granuloase. La această predispoziţie se mai pot adăuga paliditatea eritrocitelor, aglomerarea lor în vasele tinere ale tumorilor, precum şi, în parte, formarea unor eritrocite tinere (Gussenbauer). Hiperemia înconjurătoare poate fi produsă de acţiunea iritativă a formaţiunilor pigmentare. Locul unde se găseşte pigmentul pledează în favoarea acestei păreri. Găsim totdeauna pigment în formele cele mai tinere, în celulele endoteliale foarte umflate, în micile spaţii ale pielii considerate în alte cazuri drept canale limfatice cu endotelii hipertrofice, dar care ar putea fi interpretate ca părţi vasoformative, apoi în pereţii şi în interiorul vaselor tinere ale tumorii şi, în fine, în mugurii vasculari şi în marile celule periteliale, cate sînt adesea în diviziune indirectă şi conţin vacuole. Pigmentul apare de asemenea, cum se ştie, sub formă de coloraţie difuză. Un examen amănunţit permite să se recunoască uneori în spaţiile palide formaţiuni analoge cu eritrocitele alterate, dar care se decolorează sau se dizolvă rapid oentru a ceda pigmenţii, ţesuturilor din jur. Găsim adesea asemenea formaţiuni în celulele gigante. Nu negăm că alte celule, adică celulele epiteliale, pot produce de asemenea pigmenţi, a căror origine am descris-o deja.

Această chestiune ne interesează din punctul de vedere al celulelor gigante. De obicei nu se găsesc decît puţine celule gigante în

melanosarcom, dar există cazuri în care aceste f
vente şi contribuie la formarea tumorii. în aceste
gante sînt de origine diferită, cum am putut să c
melanoticâ alveolară provenind dintr-un nev. Era v
moale, de aspectul unei ciuperci, de culoare nea
de 3 cm- care progresase foarte repede ; această
jurată de tumori mai mici. în centrul său se ved
stanţă a epidermului, care este negru şi subţire.
circumscrisă în adîncime, căci pe o secţiune se
suculentă, moale, colorată în negru, trece într-
negru. Pe secţiuni colorate cu safranină, se
vascular bogat în fibroblaşti *(i)* şi înconjurat de c
cu nuclei periferici conţinînd o cantitate mică de
să aparţină tumorii propriu-zise, ci trebuie cons
gante prin corpi străini (pl, VII, fig. 40, *v).*

Se recunoaşte ici-colo o proliferare extraor
în acest ţesut bazai, formînd numeroase carioc
umplute cu un pigment negru granulos (f').

Printre acestea sînt unele care produc celule
nuclei şi a căror origine din fibroblaşti este
Aceste celule mari devin uneori libere *(p)* şi se
masă neagră. Nu am putut să-mi explic de unde
aceste celule. în aceeaşi tumoare se găsesc num
putea fi considerate ca spaţii vasculare şi de u
meze pigmentul. Graţie acestor formaţiuni se poa
tură alveolară.

Să vedem mai întîi alveolele *(c).* Aci se co
cu pigment formează spaţiilor un fel de dublu
tîrziu în mod piriform şi pătrund în interiorul sp
libere şi voluminoase, formînd celule pigment
chineze multipolare. E deci sigur că un fel de e
aci în elemente caracteristice ale tumorii. Acela
lumenul vascular *(d),* dar elementele pereţilor p
speciale. Se poate vorbi chiar de celule încapsu

Celula *(ce)* e mai ales foarte instructivă ; es
gulată, încă în legătură prin prelungirile sale
e pătrunsă de o masă pigmentară, dar în interi
ca nişte biscuiţi, nepigmentaţi, în stare de divi

Celula *(ce')* conţine mase protoplasmatice p
viziune. Ar fi greu să ne pronunţăm asupra i

maţiuni; este vorba probabil de o papilă secţionată sau de o vilozitate în care se găseşte lumenul unui vas conţinînd eritrocite. Este interesant de văzut cum se comportă spaţiul perivascular *(pv).* El e plin cu elementele proliferate ale tumorii. Aci se găsesc de asemenea numeroase mitoze şi mai ales muguri cu celule gigante prezentînd mitoze multiple încapsulate. Această tumoare este deci foarte instructivă, căci ne arată cum sub influenţa formării pigmentului, endoteliile sînt stimulate la o formare foarte activă cu concursul marilor mitoze atipice, cu cel al celulelor încapsulate şi cu cel al celulelor gigante care prezintă mitoze atipice. Problema de a şti de unde derivă în acest caz pigmentul, nu e bine lămurită. Vine din interiorul spaţiilor, adică din formaţiunile care au fost distruse şi al căror pigment a fost apoi acumulat în celule sau, în unele cazuri, din însăşi celule ? Aceste două posibilităţi nu sînt excluse, căci multe eritrocite normale sau masele capabile să producă pigmenţi sînt formate probabil din elementele în proliferare ale pereţilor care se transformă în insule angioplastice. Mitozele foarte numeroase ale acestor celule pledează în favoarea acestei concepţii.

în acest caz se poate admite deci că elementele sanguine s-au format în interiorul acestor celule gigante sau în marile celule în proliferare, dar care curînd, chiar în interiorul celulei, degenerează producînd pigment, pe cînd în alte cazuri aceste elemente rezistă încă puţin timp în vacuolele marilor celule, sau pot ajunge chiar în circulaţie. Nu este posibil de fixat o limită precisă mai ales între părţile vasoformative şi mugurii vasculari, între acelea care degenerează şi acelea care produc vase ; astfel se explică proliferarea abundentă şi producerea de metastaze, precum şi abundenţa sîngelui şi procesele de proliferare speciale ale vaselor.

5. CELULELE GIGANTE ÎN TUMORILE CORIONULUÎ

în afară de celulele gigante normale ale măduvei oaselor, mai găsim celule gigante în placentă. Găsim de asemenea celule gigante în neoformaţiunile placentare, ca şi în tumorile oaselor.

în ce priveşte importanţa şi originea celulelor gigante în placentă, părerile autorilor diferă. Fără a intra în multe amănunte asupra acestei chestiuni, ţinem să stabilim aci că în placentă se *disting mai multe forme şi categorii de celule gigante.* Se ştie că printre vilozităţile corionului şi părţile mamei se dezvoltă un ţesut special, *syncytium,*

care îşi datoreşte formarea unor părţi materne, probabil proliferăr
extremităţilor papilelor. Acesta formează o pătură externă protoplas
vilozităţilor şi este înconjurat de o zonă de bastonaşe sau cili (pl.
fig. 31). în realitate, această pătură nu este continuă şi părţile ei
ţiri prezintă îngroşări şi nuclei numeroşi şi foarte măriţi, situaţi
lîngă alţii *(sc),* semănînd cu celulele gigante.

în alte părţi este greu de deosebit o pătură de sinciţiu şi m
pare sigur că pătura celulară a lui Langhans poate şi ea să contri
la înmugurire sau că epiteliile vilozităţilor produc celule «gigante.
există un criteriu pentru a distinge aceste două feluri de Celule.
mentele sinciţiului conţin grăsime, epiteliile vilozităţilor conţin
cogen. Dar aceste conţinuturi nu sînt totdeauna prezente în cel
în proliferare şi adesea găsim în masa celulară şi în formaţiunil
celule gigante conţinuturi sau formaţiuni, care nu sînt nici grăs
nici glicogen. Desigur că în placentă există celule gigante care co
glicogen. Aceste împrejurări sînt valabile mai ales pentru mu
celulelor gigante care au vilozităţi şi pătrund în spaţiile sanguin
cine ; recunoaştem acolo şi muguri vasculari.

înmugurirea în placentă începe probabil prin proliferarea p
plasmatică (pl. V, fig. 31, *b).* Concomitent cu prelungirea muguril
formează nuclei *(b').* Ei pot să se separe prin strangulare şi să
ţină atunci elemente ale sinciţiului şi elemente epiteliale ; în
cazuri, mugurii sînt încă în raport, prin prelungirile protoplasm
cu viloziităţile *(b'').* în interiorul mugurilor strangulaţi par să
unele diferenţieri. De pildă, în *b'',* o grămadă de nuclei a mig
periferie, pe cînd în interior s-a format un spaţiu gol mai mare.

într-un alt mugure, nucleii s-au aranjat la periferie, pe cî
interior există un canal, probabil cu formare de vase, care e în
de elemente ale ţesutului conjunctiv *(v).* Un alt fel de celule g
se formează în interiorul vilozităţilor, în relaţie cu vasele. Ele s
voltă din mugurii vasculari şi sînt însoţite de elemente mari.

Ţesutul propriu al vilozităţilor este format dintr-o reţea ce
în care se văd aceste celule mari ale endoteliilor sau celule va
matoare. Dar din aceste celule iau naştere apoi elemente endo
mai mari, precum şi mari celule rotunde cu grămezi de nuclei ce
Se mai observă că proliferările vilozităţilor s-au produs prin
cum se poate vedea în desene *(k).*

în primul rînd vom descrie o *tumoare a ovarului de dime
pumnului,* la o multipară de 30 de ani ; această tumoare este, în
sa moale, o masă roşie analogă cu o placentă hemoragică. Uter

mare, suculent, mucoasa hiperemică, mobilă, colul dilatat, porţiunea vaginală tumefiată.

Ţesutul ovarului în proliferare este pătruns de numeroase leucocite polinucleare (pl. VI, fig. 33, *1)*. Tumoarea este formată din mai multe compartimente fuzionate, mai mult sau mai puţin încapsulate, separate printr-un ţesut cu fibre foarte fine sau fin lamelat. Urmează apoi un strat, un fel de epiteliu, format din celule poligonale foarte mari, cu o protoplasma spumoasă cu nuclei mari şi nucleoli roşii.

între acşste celule sînt situate celule mai mari, adevărate celule gigante cu numeroşi nuclei centrali *(g).*

Unele din aceste celule *(g'')* cresc spre interior în formă de muguri.

Tumoarea este formată mai ales din vilozităţi cu un conţinut vascular, tapetată cu celule mari printre care se găsesc spaţii ocupate de mari elemente palide.

în ce priveşte vilozităţile, ele sînt formate din vase care conţin sînge, dar mai ales multe leucocite polinucleare.

Pereţii vaselor sînt formaţi mai întîi dintr-o pătură endotelială de celule mari, precum şi dintr-o pătură fibroasă» în care sînt situate mari celule fuziforme.

Se vede apoi un fel de pătură endotelială formată din două feluri de elemente : 1) întîi un fel de epiteliu cilindric *(e)* sau cubic, cu o structură spumoasă, conţinînd probabil glicogen, uneori cu mai mulţi nuclei palizi, cu corpusculi palizi roşiatici ; 2) deasupra şi între aceştia, se găsesc celule gigante cu nuclei de culoare închisă, mici şi strînşi fg'J. Este foarte greu de deosebit aceşti nuclei, căci formează o masă compactă nodoasă. în protoplasma se recunosc granulaţii grase. Avem probabil de-a face cu elemente ale sinciţiului. Celulele gigante speciale par să se găsească într-o stare de diviziune nucleară-, ele sînt situate pe şi între epitelii şi par a fi de aceeaşi natură.

Dar formaţiunile sinciţiului sînt greu de deosebit de formaţiunile epiteliale.

Nu este exclusă posibilitatea ca celulele *k* şi *k'* să derive din epiteliile vilozităţilor, deşi în acestea din urmă se produce o diviziune multipolară. Celulele *k''* şi *k'''* mi se par foarte interesante. Ele sînt situate pe epitelii, dar se găsesc de asemeni în raport cu alte celule prin prelungiri ; protoplasma lor roşie conţine grăsime. Celula conţine mai mulţi nuclei, sau cel puţin conturul nucleilor. Foarte interesant mai este faptul că aceste contururi sînt formate în realitate din filamente cromatice şi eiarioehinetiee.

Este posibil să avem de-a face aci cu o masă formată din subst cromatice, semănînd cu streptococii, adică grăunţe duble croma sau mici bastoane ocupînd limitele nudleilor celulei ,• este în orice o constatare rară şi greu de explicat şi pe care o putem interpreta sensul lui Arnold ca o fragmentare indirectă.

Dacă vrem să considerăm vasele descrise mai sus şi celulele ve ca elemente ale vilozităţilor sau ale sinciţiului, trebuie să interpre spaţiile care înconjură aceste formaţiuni ca spaţii sanguine, deşi se găsesc aci eritrocite, ci celule gigante în stare de degenerescе foarte palide, cu numeroase vacuole şi cu prelungiri care trec înt reticul palid *(g).* Şi ele sînt probabil de natură sinciţială. în ace parte a tumorii nu se recunoaşte o structură celulară, ci numai rile de celule care corespund probabil proliferărilor epiteliului v zităţilor *(e')* şi printre care sînt situate cele mai mari celule cu mi multiple *(k''* şi *k''').*

Deşi nu mai încape îndoială că este vorba de o tumoare a co nului, trebuie să recunoaştem că elementele diferă aci esenţial de mentele normale, că elementele sinciţiale se găsesc într-o prolif puţin comună prin eariochineze atipice, astfel că tumoarea este mată mai ales de celule gigante.

Şi mai puţin clară este structura placentară a tumorii înt *mare polip placentar,* a cărui bază pătrunde în pereţii uterului. Şi se recunosc, în afara de marile mitoze multipolare, mari celule e liale şi numeroase leucocite polinucleare.

în toate aceste elemente am putut constata prezenţa glicogen

Diferitele părţi ale tumorii indică o structură variabilă. în pă mai moi, roşiatice (pl. VII, fig. 32), se recunoaşte mai întîi o subst intermediară, de structură fibroasă, gelatinoasă dar omogenă, în se identifică de o parte celule fuziforme *(sp)* în parte subţiri şi si paralel *(sp')* limitînd crăpăturile, probabil de natură endotelială, de altă parte, mari celule fibroblastice *(sp'').* Leucocitele cu nu separaţi sînt situate în această substanţă intermediară,

în acest ţesut se mai găsesc elemente poligonale, cu protopl spumoasă (glicogen ?), cu mari nuclei palizi şi cu mari nucleoli

Celulele sînt în parte mai mari, cu mai mulţi nuclei. Ele se pează uneori în coloane, uneori în tuburi, jucînd rolul elemen mari tapetînd lumenul.

între acestea nu se găseşte nici o urmă de substanţă intersti astfel că avem de-a face evident cu un epiteliu corespunzînd pă

ou celule Langhans. Se mai găsesc alte elemente mai mari, rotunde ***(k)***, cu mitoze multipolare, corpi polari foarte evidenţi şi raze acromatice.

Este important de constatat că singure aceste celule conţin mici globule albastre într-o reţea protoplasmatică cu ochiuri mari. Nu e sigur că numai aceste celule contribuie la înmulţirea elementelor epiteliale sau că este vorbcţ de alte elemente menţionate. Se văd clar în c, mase speciale de celule gigante avînd un diametru de 100—200 jx.

S-ar spune că este vorba de o grămadă de granulaţii eozinofile roşii sau de eritrocite modificate, dacă aceste elemente n-ar fi limitate de o membrană, dacă n-ar fi strict unite şi dacă n-am găsi acolo o cantitate de nuclei palizi care corespund unei celule mari. Este sigur că e vorba de o celulă mare, avînd un mare nucleu lobat şi alţi nuclei palizi, cu nucleoli roşii. în interiorul ei se văd cîteva celule mari cu mitoze şi figuri eozinofile şi, în fine, grăunţe albastre. Este încă un exemplu al unei celule gigante în care se găsesc alte celule mari a căror nuclei se divid indirect. Am susţinut deja cu o altă ocazie că aceste celule mari se pot dezvolta prin cariomiitoză. în orice caz, este foarte important de a şti că unele celule se pot forma în interiorul marilor celule, chiar prin mitoze.

Dar ce înseamnă globulele roşii care umplu în mare parte marile celule? Mai este interesant de constatat că aceste mari celule sînt situate într-un spaţiu care ar putea fi considerat ca un lumen vascular. *In (1)* se vede prelungirea sa, pe cînd spaţiul însuşi e tapetat cu un fel de endoteliu *(e).* Enorma celulă ar putea primi un mare număr de eritrocite şi chiar să se modifice în acelaşi fel cu polinuclearele provenite din afară.

Dar este totuşi surprinzător ca protoplasma celulelor să fie roşiatică, la fel cu corpusculii, astfel că nu este exclusă posibilitatea ca ultimele celule să se fi format chiar în interiorul celulei gigante. Este vorba deci de a examina aceste formaţiuni din punctul de vedere al conţinutului lor, adică al fierului pe care-l conţin. în realitate, în tumori se găseşte hemosiderină şi globule roşii oare dau reacţia caracteristică a fierului, dar tocmai conţinuturile menţionate mai sus nu se colorează în albastru, cum o fac eritrocitele. Evident, corpusculii nu pot fi consideraţi eritrocite, bazîndu-ne pe o singură constatare, ca aceea din fig. 32 ; numai rezumînd numeroasele constatări ale acestei lucrări am ajuns la o asemenea concepţie.

Poate fi considerată de asemeni, cu toată absenţa sarcinei, ca o proliferare a corionului, o *tumoare difuză, viloasâ şi hemoragică a uterului* la o femeie de 36 de ani, de mărimea unui cap de copil, cu

extensie către partea dreaptă a bazinului, care cuprindea anexele
se întindea pînă la periost. în unele părţi roşiatice, medulare sau ge
tinoase, se văd net două feluri de ţesuturi. Mai întîi benzi de cel
sau celule mari poligonale, adesea cu mai mulţi nuclei (pl. V
fig. 35, *c).* Celulele au o protoplasma abundentă vacuolară, cu gran
laţii albăstrui conţinute în vacuolele protoplasmei. Nucleii sînt ma
veziculoşi, cu mari nucleoli roşiatici. Aceste celule sînt situate ade
una alături de alta, fără substanţă intermediară şi par să formeze
fel de căptuşeală inferioară pentru masele în proliferare. Mari cel
gigante par să ia naştere din proliferarea acestor elemente. în ace
celule, nucleii sînt adesea aglomeraţi în grămezi mari, pe cînd pro
plasma are structura elementelor menţionate mai sus, care pot fi co
siderate ca provenind din stratul celulelor Langhans.

Diviziunea acestor celule se face, evident, prin mitoze; în
se poate vedea o astfel de figură de diviziune. Este remarcabili că
celulele divizate, protoplasma conţine globule albastre mai dezvolt
decît în celulele în repaus. Prezenţa mitozelor multiple *(m)* arată
e vorba de o înmulţire atipică şi rapidă a celulelor şi că celulele po
nucleare se produc probabil prin figuri multiple. într-adevăr» put
stabili o distincţie între aceste două feluri de celule gigante cu g
nulaţii albastre, adică : celulele gigante cu nucleu mare, palid în cen
şi celulele cu nucleu mic, mai mult periferic *(G).* Deosebirea din
aceste două forme depinde probabil de forma mitozelor şi de împ
jurări mecanice pe care nu le putem urmări mai de aproape. Celul
din acest strat trimit în parte perlungiri care se leagă de o reţea
aspect palid, sau cu celule analoge, sau, în fine, cu alte eleme
speciale.

Mugurii sau vilozităţile sînt de obicei goi şi conţin o vacuolă
leucocite polinuclare cu nuclei separaţi *(pl).*

în afară de aceasta, mai găsim complexe celulare speciale care
o descriere amănunţită. Este vorba de şiruri de celule sau reţele c
puse dintr-o protoplasma roşiatică *(p),* apoi din prelungiri fine şi
groase *(pr).* în protoplasma acestor şiruri se găsesc şi globule roş
tice mai mici decît eritrocitele şi care, necolorate, au aspectul gal
lucitor.

în punctele îngroşate ale acestor prelungiri, se găsesc mitoze c
matice foarte închise la culoare, dispuse ca mătăniile, adică în dire
axei prelungirilor.

S-ar putea crede că e vorba de o parte vasoformativă sau de muguri vasculari. De remarcat că această protoplasma conţine ici-colo cîteva leucocite.

Formaţia în mătănii a nucleilor este absolut caracteristică, ca şi protoplasma roşiatică.

Cum în realitate este vorba de celule absolut speciale, cu figuri de diviziune nucleară caracteristice, le putem descoperi şi în alte puncte ale tumorii. S-ar putea presupune că cea mai mare parte a acesteia se compune din spaţii care corespund într-adevăr cu formaţiuni viloase foarte mărite, unde se produc procese prollferative speciale.

Descoperim mai ales aci, în afară de numeroase leucocite polinucleare, procese multiple de diviziune celulară. în primul rîndr putem distinge trei elemente diverse, adică: elemente fibroblastice *(p')*, elemente cu granulaţii albastre şi elemente roşiatice.

Primele se întîlnesc foarte des în stare liberă şi în diviziune indirectă *(m, m')*, sau ca elemente fie mono- fie polinucleare, în stare de elemente parietale. Celulele roşiatice se deosebesc clar de cele dintîi, deşi par să existe forme de tranziţie. Celulele roşii formează şiruri sau reţele, aşa cum le-am descris mai sus ; adesea ele formează mari mase alungite pe pereţii sau în interiorul vasului.

în p' se găseşte o asemenea celulă care pare să prezinte o stare de tranziţie între celulele cu granulaţii albastre şi cele cu granulaţii roşii, pentru că găsim în protoplasma atît grăunţe fine albastre, cît şi globule roşiatice.

în afară de aceasta, celulele prezintă şi nuclei în mătănii *(Raupenkern)*, care par să caracterizeze un fel de diviziune celulară, Celula p'' are un aspect special. Este vorba în speţă, de un element mai mult fuziform, cu prelungiri fine şi globule roşii, care prezintă în interior o umflătură ca un mare nucleu în formă de mătănii *(Raupenkern)*.

S-ar putea crede că ne găsim în prezenţa unui vas cu eritrocite dacă n-ar exista această umflătură neobişnuită.

Celula p''' ne dovedeşte că nucleii în formă de mătănii isînt într-adevăr figuri de diviziune, pentru că găsim acolo doi nuclei cu filamente, de o simetrie radială şi diametral opuşi, aşa cum se observă în figurile cromatice ale mitozelor.

Deci, aci avem de-a face cu o celulă mare cu prelungiri şi cu globi roşii. Celulele pot de altfel să atingă o dezvoltare foarte mare şi să se aşeze lîngă pereţi *(p'')*. Aci observăm fragmentul unui mare

şi vechi nucleu *(r)* şi, alături, al unui nucleu în formă de mătăn
enorm, în centrul căruia se găseşte un corp cromatic vag rotunjit.

în spaţiile ţesutului în proliferare se găsesc încă numeroase le
cocite polinucleare, ca şi fragmente roşiatice şi mari celule poligona
speciale. Protoplasma omogenă este roşiatică, cu nuclei veziculo
prezentînd pe pereţi îngroşări nodoase cromatice *(ch)*.

Ne putem deci întreba dacă aceste formaţiuni au un raport
geneză cu celelalte celule roşiatice.

Putem rezuma aceste constatări după cum urmează: este vor
de o proliferare viloasă, unde vilozităţile sînt tapetate cu un ţes
epitelial cu celule poligonale, care se deosebesc printr-o protoplasr
cu granulaţii albastre, adesea în stare de mitoză. Simple sau multip
aceste celule dau evident naştere Ia celule gigante. în interiorul vil
zităţilor se găsesc celule speciale, cu figuri de diviziune nucleară s
cială, nuclei „în formă de mătănii" şi o protoplasma mai roşie, c
se diferenţiază formînd globule roşii.

Aceste elemente par să conflueze, formînd porţiuni vasoformati
atipice. în interiorul vilozităţilor mai sînt numeroase leucocite po
nucleare şi fragmente roşii.

Dacă am considera aceste tumori din punctul de vedere al ur
proliferări a corionului, am fi siliţi să admitem, în loc de spaţii s
guine, formaţiuni atipice de vase sanguine. Totuşi nu este nimic sig
în ce priveşte problema de a şti dacă trebuie considerate ca elemer
sinciţiale.

în orice caz, celulele analoge cu celulele epiteliale sînt dezvolt
atipic şi în stare de migraţie foarte vie. Trebuie să menţionăm m
ales granulaţiile lor albastre, speciale, care contrastează mult
culoarea roşie a celulelor cu nuclei în formă de mătănii. în alte pun
ale tumorii (pl. IV, fig. 36) nu găsim decît vase dilatate *(v)* şi o reţ
roşiatică cu leucocite polinucleare. în interiorul acestui ţesut se v
ici-colo mari celule cu protoplasma spumoasă, în interiorul căr
mai sînt nuclei palizi, pe cînd centrul celulei este ocupat de mito
atipice, de granulaţii polare evidente şi de raze polare.

în alte puncte se găsesc mici elemente roşiatice *(c)* omogene, c
ţinînd o configuraţie cromatică mică şi densă, care are mai m
caracterul unui nucleu în formă de mătănii.

Este vorba probabil de o infiltraţie inflamatorie, cu celule viab
ale tumorii, deşi rare.

Pentru moment le vom numi elemente cu granulaţii albastre, ale căror mitoze multiple şi atipice arată că ele contribuie evident la creşterea tumorii.

Puţin timp după această constatare, am observat *un alt caz analog, dar cu metastaze în plămîni.* Ele se prezintă mai ales ca chisturi sanguine conţinînd mase viloase.

Am reprodus din ele în planşa VI, figura **37**, o parte caracteristică. Aci nu se mai văd adevărate vilozităţi ca în cazul precedent, ci mai multe şiruri de celule mari epiteliale analoge *(e),* aiternînd cu elemente fibroblastice *(f)* şi, între acestea, mase proliferative în măciucă *(k).*

între aceste şiruri şi aplicate către ele, se găsesc de asemenea enorme mase cu granulaţii de culoare închisă ; de asemenea, grămezi de nuclei fuzionaţi *(s),* unde protoplasma este ciuruită de mici vacuole neregulate, Care conţin grăsime, cum se vede în preparatele proaspete.

Toate aceste formaţiuni sînt înconjurate de spaţii conţinînd elemente foarte diverse, mai ales leucocite polinucleare şi corpi vacuolari, ca şi mari celule cu protoplasma roşie şi nuclei de culoare închisă, de asemenea nuclei în formă de mătănii *(c^{III}).* între leucocite recunoaştem foarte des o reţea colorată în roşu.

Aceste elemente pot da loc la interpretarea următoare : şirurile epiteliale corespund cu stratul Langhans, marile mase protoplasmatice *(s)* cu elementele sinciţiale şi spaţiile *(H)* unde pătrund aceste formaţiuni, siînt spaţiile sanguine ale placentei. Totuşi, toate aceste elemente se prezintă sub forme atipice şi sînt greu de observat.

în ce priveşte elementele analoge cu elementele epiteliale, le-am putea considera ca celule deciduale ; ele se găsesc într-o stare de proliferare neregulată, dar foarte activă ; mitozele *(m)* constituie dovada..

Se produc elemente de mărimi diverse, cu protoplasma spumoasă, care conţin glicogen, cu nuclei uneori foarte mari şi nucleoli roşiatici, adeseori cu mai mulţi nuclei.

Alături de ele proliferează şi un ţesut conjunctiv, ale cărui celule sînt disociate de infiltrarea leucocitelor. Ceea ce este mai ales interesant sînt mugurii mari, în măciucă, speciali *(k),* compuşi dintr-o protoplasma omogenă, cu formaţiuni cu totul speciale.

în primul rînd, formaţiuni de nuclei în formă de solzi, care sînt palizi către pedicul şi prezintă la extremitate o figură mare cromatică. Sînt probabil nuclei incomplet formaţi, care se leagă evident de figurile de diviziune nucleară ce se găsesc în apropierea pediculului. Este evident că proliferarea acestor muguri are loc printr-o diviziune atipică multiplă, izolată şi nu printr-o mare mitoză multipolară ca
celelalte cazuri.

Aproape de pedicul se mai găsesc nuclei lungi ca în fibrobla
ceea ce ne permite să credem că în acest caz avem de-a face cu o p
liferare provenind din ţesutul conjunctiv. Formaţiunile care ocu
spaţiul dintre şirurile celulare sînt foarte ciudate. Cea mai mare pa
a spaţiului este ocupată de leucocite polinucleare aşezate în pa
într-o reţea fină. v

Printre ele se găsesc globi mari sau mase ovale *(c)*$_f$ prezent
într-o masă fundamentală omogenă şi roşiatică cavităţi circumscr
unde se găsesc grăunţe de un violet închis sau inele.

Corpi analogi vacuolaţi conţin în centru un fel de nucleu, c
este totuşi de o natură cu totul specială. El e format din nuclei
culoare închisă şi de mărime egală, care se circumscriu fiecare
parte şi posedă capsula de un violet palid. Alţi corpi analogi, ca în
au în centru un spaţiu oval gol, înconjurat de un inel cromatic de
cum se vede în fragmentările lui Arnold.

Aceste formaţiuni par să fie de natură celulară, pentru că ma
celule roşii cu nuclei în formă de mătănii, de culoare închisă, au
structură vacuolară analogă.

Pe de altă parte, aceşti corpi par să treacă în stare de fragme
roşii analoge, după cum e dovedit în c^{iv}. Aceasta poate fi consider
ca o celulă, unde corpul rotund, de un violet închis, prezintă un
cleu modificat în mod special.

Atragem în fine atenţia asupra celulei c^{v}, care conţine un c
mare roşu, avînd forma unui inel cu sigiliu.

încercînd să interpretăm aceste formaţiuni speciale, am înc
să credem în nişte paraziţi specifici dar nu este suficient să ne ba
numai pe configuraţii deosebite, cum fac mulţi autori, pentru a
forma o convingere.

In realitate, cu puţină fantezie şi bunăvoinţă, am reuşi să c
struim şi aci un ciclu de dezvoltare al unui parazit celular.

Pe de altă parte, este totuşi sigur că e vorba de spaţii sang
şi de o tendinţă foarte pronunţată la înmulţirea şi extensia aces

Culoarea acestor formaţiuni şi conţinutul în fier al unora din
lasă să se creadă că este vorba aci, cel puţin în parte, de form
de vase şi de sînge.

Dar trebuie să recunoaştem că în acest caz avem de-a face
forme atipice absolut anormale şi, singură, relaţia cu cazul preced
unde protoplasma roşie şi nucleii în formă de mătănii pot fi c

deraţi ca neoformaţiuni vasculare anormale, ne autorizează să dăm acestor formaţiuni o interpretare analogă. Bineînţeles, sîntem departe de a putea da o explicaţie pentru fiecare formă.

N-am văzut nici o tumoare oare, plecînd de la organele genitale masculine, să prezinte caracterul unei tumori placentare. De aceea nu excludem această posibilitate. Nu este mult de cînd s-au descris asemenea tumori. Dar e necesară o mare prudenţă la interpretarea acestor turnoxi cu vilozităţi.

In această privinţă, este foarte instructiv să studiem o tumoare hepatică, de aspectul unui adenom sau al unui adeno-carcinom.

Putem considera această tumoare ca derivînd dintr-o proliferare cu muguri a canalelor biliare. Ea proliferează apoi atît de repede sub formă de muguri celulari şi de şiruri celulare, mai ales ca mase sub formă de sinciţiu, că rezultă nodozităţi circumscrise, care confluează, apoi degenerează şi suprimă complet ţesutul hepatic.

Aceste nodozităţi par să derive dintr-o proliferare a vilozităţilor corionului, cu atît mai mult cu cît masele protoplasmatice ale celulelor gigante pătrund în spaţiile sanguine sau sînt cel puţin înconjurate de ele.

Asemenea tumori pot fi uşor confundate cu tumorile corionului. De aceea am desenat o • asemenea formaţiune, asupra căreia vom reveni.

VII

CELULE GIGANTE ALE FIBRELOR MUSCULARE ŞI ALE ŢESUTULUI NERVOS

1. CELULELE GIGANTE ALE FIBRELOR MUSCULARE

Nicăieri nu se poate observa mai bine formarea celulelor gigante provenind din înmugurirea ţesutului celular, ca în lucrarea noastră asupra miopatiilor *). Aci se observă foarte bine o crăpătură sau ramificaţii ale fibrelor, iar la extremitatea acestora apar îngroşări, cu dispariţia striaţiunilor şi înlocuirea acestora printr-o protoplasma colorată unde se găsesc numeroşi nuclei, ca urmaşi ai nucleilor sarcolemului.

în diferite stadii de iritaţie se remarcă procese proliferative analoge, mai ales în cancerul limbii. Adesea am văzut ţesutul muscular în stare de înmugurire bogată, sub formă de mase de celule gigante

*) **Babeş, *Studii asupra miopatiilor,* Ann. Inst. de Bacteriologie, tom II (N. A.).**

care se diferenţiază în parte în celule, contribuind astfel esenţial proliferarea şi dezvoltarea tumorii. Dar stări simple de inflamaţie, ales cronice, în special sifilisul, tuberculoza şi lepra, pot da naşter asemeni la o înmugurire cu celule gigante şi la o proliferare a mentelor musculare. De exemplu, am remarcat într-o *miocardită nică* în urma unei nefrite cu insuficienţa cordului, focare inflamat ale peretelui ventriculului, şi împrejur vase, în vecinătatea cărora brele musculare ale inimii prezintă ramificaţii ale celulelor giga precum şi înmuguriri cu strangulaţiuni şi celule gigante. Acestea urmă sînt adesea înconjurate de o parte periferică inflamatorie.

Focarele perivasculare sclerotice cu celule gigante descris Aschoff nu sînt probabil, cele mai multe, nimic altceva decît fo inflamatorii cronice, unde celulele gigante, în urma unui proces scl sînt separate de fibrele musculare şi încapsulate în masa sclero Faptul că celulele gigante sînt, în parte cel puţin, de origine mu lară, e confirmat nu numai de constatările sus arătate, dar încă poziţia periferică a acestor celule, precum şi de structura şi reacţi protoplasmei, apoi de felul nucleilor situaţi în centrul celulelor.

în general, focarul sifilitic şi tuberculos al miocardului este în jurat de celule gigante musculare analoge şi uneori se poate f bine remarca acolo dezvoltarea lor printr-o fragmentare transve a nucleilor musculari. în primul rînd, nudeii se umflă •, ei devin închişi la culoare şi granuloşi ? la limitele laterale ale acestor formează un oarecare număr de dinţaturi regulate, cu prelungiri mentease şi între aceste dinţaturi se operează diviziunea nucleilo

E aci un proces analog cu cel pe care l-am descris pentru cel gigante formate din fibrele musculare netede.

Dar mult mai evident e procesul formării celulelor gigante m lare în rhabdomioame, cum vom demonstra printr-un exemplu.

Vom aminti în primul rînd ceea ce se petrece în *fibrele mu netede.*

în multe din publicaţiile noastre şi la reuniunea Asociaţiei n liştilor la Munich, am descris şi desenat constatări asemănătoare ales pentru uter, după avort, într-un caz de moarte prin infecţi

Vom da din nou această figură (pl. VIII, fig. 44). Aci avem face cu un efect iritant produs de un bacii capsulat hemoragie ş produsese necroze de coagulare ale pereţilor vasculari, exsudate noase, hemoragii şi proliferări ale celulelor musculare. Aceste urmă pot fi foarte bine studiate într-o preparaţie colorată cu al de metilen şi eozină.

Ele debutează printr-o creştere şi o coloraţie roşie intensă a celulelor musculare m^{I}. Nucleul se măreşte la rîndul său, apoi se împarte în mai multe părţi (6—12) m^{II}, m^{III}.

Centrul celulelor musculare se măreşte în special, apoi devine din ce în ce mai roşu şi omogen. Acelaşi lucru se petrece pentru fragmentele nucleare care se măresc continuu *(m^{III}, m^{IV}).*

Fibra musculară apare în fine alterată ca un element fuziform, cu o bandă hialină ecuatorială şi nuclei mari dispuşi paralel.

în alte puncte, segmentarea nucleilor e urmată de o creştere extraordinară a celulei şi nucleilor iar celula se împarte apoi în 4—8 părţi, astfel că, pe fiecare segment, se formează un grup nuclear în formă de evantai. De aceea, fiecare segment pare să fie o celulă gigantă polinucleară specială *(m^{V}).* Procesul de dezvoltare şi de diviziune celulară poate fi atunci urmărit de aproape, adică se observă : că extremităţile elementelor fuziforme sînt situate la extremitatea seriilor celulare, astfel că seria celulară întreagă corespunde unui fus excepţional de dezvoltat.

E interesant de studiat modul de pătrundere al elementelor celulare în aceste vase sanguine. Se poate vedea în i cum un astfel de element cu nuclei distribuiţi în formă de evantai pătrunde în vasul sanguin *(v),* de unde poate evident să fie transportat. Se poate conchide la originea celulelor în metastaze, după forma nucleului şi felul protoplasmel. In acest caz, am găsit celule gigante în capilarele pulmonare, pe care trebuie să le considerăm nu ca metastaze placentare, ci ca metastaze musculare.

în fine, în afară de elementele musculare în proliferare, mai exista un ţesut conjunctiv proliferat *(ic),* cu capilare tinere *(c).* Se observă tot aşa de des acelaşi lucru în liomioame, mai ales în apropierea vaselor. Aci de asemeni găsim celule gigante care provin neîndoielnic dintr-o diviziune a fibrelor musculare. Mai recunoaştem de asemeni că înainte de toate fibra musculară se umflă, se măreşte la centru şi apare omogenă (material coagulat).

în acelaşi timp, nucleul se împarte în segmente analoge unor mătănii.

Acestea se dezvoltă apoi mult. Protoplasma se descompune în mai multe părţi şi fiecare parte cuprinde o masă de nuclei, o celulă gigantă.

Vom descrie acum *celulele gigante în rhabdomioame.*

2. CELULELE GIGANTE ÎN RHABDOMIOAME

La «o femeie multipară, în vîrstă de 30 ani, se dezvoltă la orig
corpului uterin o tumoare mai mult difuză, avînd o suprafaţă um
şi cărnoasă. Pereţii uterului s-au destins şi sînt foarte îngroşaţi ; a
diametru de IV2—2 cm. Partea periferică îşi păstrează structura
cînd aproape jumătate din partea care se îndreaptă spre interi
transformată în mod difuz într-o masă cărnoasă. Aceasta e moale,
bicioasă sau roşiatică ; străluceşte pe alocuri şi prezintă o consis
moale. Seamănă astfel cu un ţesut embrionar. Suprafaţa intern
uterului e mamelonată în toată întinderea sa în mod difuz şi e
perită cu granulaţiuni cărnoase.

Dată fiind inegalitatea acestor noi formaţiuni care conţin
aproape encefaloide sau medulare şi al căror suc este tulbure, diag
microscopică a fost nesigură, dar se bănuia că e vorba de o pr
rare carcinomatoasă.

Examenul microscopic demonstrează că tumoarea se prezint
ferit, în unele puncte se văd ţesuturi embrionare. Unele părţi
scleroase sau cu celule mari şi de un aspect sarcomatos.

In unele locuri se remarcă o hipertrofie a musculaturii ute
iar vasele prezintă în acelaşi timp o proliferare endotelială. Din
părţile se văd, după coloraţia obişnuită cu hematoxilină şi e
mari mase neregulate rotunjite, de natură hialină. La un examen
matic al tumorii, se vede la suprafaţă (pl. VIII, fig. 43) un ţesu
nulos cu celule fibroblastice, mici, rotunde sau alungite, pe cînd
sînt înconjurate de o zonă embrionară *(v).*

Printre aceste elemente, se găseşte o cantitate de formaţiu
şiatice de formă ovală care conţin, mai ales în centru, nuclei
giţi *(ms^{II}).* Adesea nucleii sînt multiplii, astfel că aceste form
dau impresia de a fi celule gigante, cu diametrul de 4—6 *(ms*

Se remarcă uneori că interiorul acestor globi sau mase roşii
vine din segmentările celulare ; astfel că protoplasma noilor ce
de asemeni roşie.

Pe lîngă aceasta, se mai remarcă uneori la periferia acestor
o structură specială, o striaţiune fină dar neregulată. Era imposi
recunoscut în acest punct natura acestor formaţiuni, dar noi am
într-un strat mai profund, format dintr-un ţesut aproape mixomato
unde am găsit numeroase vase, mai ales artere. Masele roşi

erau mai mult situate în jurul arterelor *(a),* dar ici-colo şi în jurul unei vene. Distribuția era radiată, sau forma straturi sau rețele în jurul vaselor.

La capăt, formațiile erau mai alungite, fibroase sau în formă de coarde şi inserate la adventicea scleroasă a vasului. Adventicea forma un fel de rețea cu celule ramificate, legate între ele. Ele ocupau tocmai ochiurile rețelelor.

Un examen mai amănunțit permite să se constate că avem de-a face cu fibre fine (10—20 ji) şi multiple. Se remarcă în acestea, striațiunea foarte caracteristică longitudinală şi transversală a fibrelor musculare.

Aceste fibre cu sareolemă şi prevăzute la periferie cu mai mulți nuclei sînt umflate la una din extremitățile lor şi formează mari mase hialine care conțin numeroşi nuclei formînd muguri musculari. Cînd aceştia se detaşează dau impresia de a fi celule gigante.

E totuşi de remarcat că se reuşeşte rareori să se descopere aceste fibre striate, pentru că ele au pierdut caracterul de fibre musculare în cele mai multe fibre şi mase roşii.

Mai ales în profunizmea țesutului muscular nou format se remarcă o dezvoltare cu totul atipică şi de un caracter alveolar (pl. VIII, fig. 46). în interiorul alveolelor, se văd mase roşii detaşate, care se prezintă ca celule gigante sau fibre conținînd numeroşi nuclei. Remarcăm acolo un oarecare număr de cariochineze atipice şi neregulate. Celulele şi fibrele sînt perfect separate şi provin din aceste celule cu protoplasma roşie al căror nucleu are adesea aspectul unei figuri cariochinetice (G).

în acelaşi timp, în jurul acestei mari mase, proliferează celule rotunde de un caracter mai mult endotelial, cu protoplasma uşor colorată în violet (e) şi probabil de o altă origine decît fibrele musculare.

Astfel ne explicăm de ce fibrele musculare, formînd stratificările superficiale sus arătate sau mase perivasculare, dau naştere, în unele puncte, unui adevărat țesut alveolar, pe cînd alveolele sînt pline de produse atipice probabil de origine endotelială.

Stroma e formată dintr-un țesut conjunctiv ondulat, amestecat cu fibre musculare netede disociate (m).

Acest țesut alveolar pătrunde mai ales în profunzimea musculaturii uterului, pe cînd tumoarea se opreşte la limita musculaturii

profunde: aci fibrele musculare striate sînt împrăştiate şi înso

vasele.

în aceste limite se remarcă (fig. 43) vase dilatate (e) cu pr ferări endoteliate sau periteliale şi o pătură scleroasă (scl) desparte tumoarea de musculatură. în celulele musculaturii net nucleii sînt măriți (m).

3. CELULELE GIGANTE ALE SISTEMULUI NERVOS

Şi celulele nervoase ca şi elementele nevrogliei pot form unele împrejurări celule gigante.

Nu vom vorbi de marile elemente ale circumvoluțiunilor trale, dar de adevărate celule gigante, polinucleare, astfel cum l descris în ganglionul lui Gasser, în „Presse medicale" nr. 75 din

E vorba evident de formațiuni normale pe care le-am rem prima dată la cîinii turbați ; dar alți autori şi eu însumi le-am mai tîrziu şi la cîinii tineri, sănătoşi, în alte celule ganglionar vorba deci de mase protoplasmatice considerabile, de o struc identică cu aceea a celulelor ganglionare, cu mai mulți nuclei, prezentînd numeroase prelungiri celulare.

Masele protoplasmatice sînt înconjurate de un spațiu p lular comun. Ele sînt rotunde sau lobate şi conțin elemente matice distribuite în acelaşi fel ca în celulele nervoase izolate

Se mai găsesc celule nervoase gigante izolate, care par detaşate de marile mase celulare, puțin distincte şi mai al periferie, se poate recunoaşte că aceste prelungiri corespund oarecare parte din protoplasma care conține nucleii.

S-ar putea deci presupune că ne găsim în prezența unei f a celulelor nervoase. Dar s-ar putea încă interpreta aceste cons spunînd că s-au format din mase mai mari protoplasmatice ti la diviziune, pentru a ajunge la o diviziune completă. în orice ultimul mod de a vedea corespunde mai mult constatărilor n

E mai ales puțin probabil ca celulele nervoase să se fi şi strîns unele aproape de altele, că s-a putut produce o fuziu acestora, pe cînd nimic nu se opune ipotezei că celulele nervoase se înmulțesc excepțional în acest caz într-un mod că devierile ar forma o singură celulă sau o celulă incomplet div

Sîntem totdeauna siliți să admitem că, în urma funcți sale, există o tendință de diferențiere dar nu de fuziune, că

s-a puiuţ niciodată remarca o fuziune celulară la animalele superioare.

Aceste celule gigante nervoase sînt reprezentate în planşa VI, figura 54. Se văd aci grupe de celule nervoase, ca şi celule nervoase izolate (g) şi, ici-colo, mase protoplasmatice (G, G') care se pot neîndoielnic considera ca celule gigante... înconjurate de un ţesut conjunctiv. Coloraţia şi distribuirea arată de asemenea şi în mod neîndoielnic că avem aci de-a face cu celule nervoase..

Figura 55, planşa VI, arată o parte din ganglionul lui Gasser care aparţine unui cîine mort de turbare. Se văd foarte bine, lîngă un ţesut fibros cu celule mici, vase (v) şi elemente de nevroglie şi nervoase. Acestea din urmă sînt normale sau confluente, formînd celule gigante.

Vasele conţin elemente polinucleare mai numeroase decît în stare normală şi sînt înconjurate de mai multe celule de origini diverse, din care o parte dau celule plasmatice. Recunoaştem acolo un ţesut fibros al capsulei şi, în apropierea acesteia, se găsesc numeroase celule cu granulaţiuni metacromatice *(m).*

Celule analoge colorate, cu prelungiri (m'), sînt probabil de natură nervoasă. Se văd foarte clar două feluri de celule nervoase, de culoare închisă, cu granulaţiuni strînse, cu nuclei mici, de obicei periferici şi cu vacuole (g'), precum şi elemente mai mari, palide, cu un reticul colorat şi cu un nucleu în general mai dezvoltat, situat în centru (g). La locul acestor elemente, se observă multe mase celulare mai mari (G), care sînt de asemenea înconjurate ca şi celulele nervoase, de un spaţiu pericelular.

Ele au de obicei caracterul celulelor mari reticulate. Elementele sînt rotunde şi au un contur precis. Conţin, la distanţe aproape regulate, nuclei de culoare clară, cu nucleoli roşiatici. Nu se poate recunoaşte nicăieri o diviziune a celulelor sau cel puţin o indicaţie a unei astfel de diviziuni, astfel că avem de-a face fără îndoială cu formaţiuni de celule gigante.

Această constatare e cu atît mai specială, cu cît celulele nervoase nu se găsesc decît rareori în stare de proliferare sau de diviziune.

Se poate deci dedlara că avem de-a face cu formaţiuni de celule gigante care corespund probabil unei funcţiuni speciale. Cum se găsesc astfel de celule şi în ganglioni în stare normală, e evident că avem de-a face cu celule gigante de natură nervoasă.

Pe lîngă aceasta, există celule nervoase care derivă din prol
rarea celulelor nevrogliei, căci le găsim în proliferările cronice
nevroglice ale tuturor speţelor.

Mai interesante şi mai frecvente sînt celulele gigante în tu
rile sistemului nervos central. Am avut mai ales ocazia, în ulti
timp, să examinăm o tumoare ependimară a creierului şi a măd
spinării, unde am găsit celule gigante speciale. Iată cazul:

Iancu Safir, în vîrstă de 33 ani, mecanic,, s-a prezentat la
februarie 1902 la secţia de medicină internă a spitalului Coler
din Bucureşti (dr. Urlăţianu, medic şef). Bolnavul era foarte
şi se plîngea de violente dureri de cap, localizate mai ales la pa
posterioară. în acest loc primise o lovitură cu o piatră, cu cî
luni înainte.

în timpul şederii la spital, bolnavul a fost adinamic, cu
imobilă şi cu o sensibilitate foarte vie la cap. în plus, avea ş
nistagmus şi sughiţuri continue, precum şi o încetinire în mişc
pleoapelor superioare. Pupila stingă era dilatată. Avea frisoane
dificultate de a vorbi, ca şi cum ar fi fost paralizat. Nu putea
exprime gîndul decît cu foarte mare greutate şi nu arăta
apatie faţă de cei dimprejur. Urina şi defeca involuntar. în lic
cerebrospinal extras prin puneţie lombară, am găsit foarte p
leucocite, puţine endotelii şi multe hematii. Diagnosticul clinic
nesigur. Era o meningită cronică sau un ramolisment cerebral ?

Bolnavul muri la 1 mai 1902. Autopsia practicată la 3 m
permis să se constate următoarele :

Cadavrul e de mărime mijlocie, slab, palid ; ploapele infe
contractate, pupilele uniform dilatate. Calota craniană îngroşată,
internă este boselată, neregulată. Diploe este anemiat. Meni
puţin injectate. Circumvoluţiunile convexităţii sînt foarte apla
iar gyri au dispărut aproape complet, ceea ce trebuie at
desigur unei compresiuni intracerebrale.

Centrele au un aspect special. Corpul striat e complet
fcisat şi prezintă la suprafaţă lobulaţiuni ; în interiorul său se g
focare confluente, gelatinoase, cenuşii sau cenuşii-roşiatice.

Ventriculul al patrulea este de asemenea roşu şi prezintă
roase nodozităţi aplatisate, astfel că nu se mai poate distinge
guraţia sa.

Chiasma nervilor optici este înconjurată de mase gelati
La baza creierului se găsea o tumoare difuză oare, plecînd
chiasma nervilor optici, urma linia de mijloc şi trecea la d

ocupînd regiunea infundibulului pînă la oculomotorul drept şi acoperind în special pedunculul drept. Tumoarea se întinde în acelaşi timp în ganglionul optic şi talamus.

Tumoarea are o lungime de 5—6 cm şi [o lăţime] de 4—5 om de la linia mijlocie la stînga. Ea e difuză şi apare sub forma unei infiltraţiuni a meningelor şi creierului. Este albă, medulară sau gelatinoasă, puţin dură pe alocuri ; vasele superficiale sînt injectate.

Protuberanta şi faţa posterioară a pedunculelor sînt aplatisate \ prima e comprimată de tumoare (nistagmus) ; la genunchiul capsulei interne există un focar apoplectic. Creierul este ramolit. Vasele sînt subţiri. *Subiculum* este umflat şi, de la suprafaţă pînă în profunzime, este ocupat de un focar gelatinos de ramolisment care se întinde îndărăt pînă la locul principal posterior şi invadează şi cornul lui Ammon.

Secţiunea la nivelul tumorii ne arată ţesutul conjunctiv mai palid, dar încă de recunoscut. Apoi vin mai multe focare hemoragice rotunde în profunzimea lobului frontal şi apoi zona de ramolire. In centrul acestui focar există un mare focar neerotie, galben şi neregulat, înconjurat de partea cea mai masivă a tumorii. Aceasta e constituită dintr-un ţesut alb-roşiatic, umed, puţin transparent, care se întinde pe meninge şi înveleşte chiasma şi pedunculii. Masa tumorii e aci albă-cenuşie, moale, gelatinoasă, cu părţi dure.

Protuberanta e palidă, piramida stînga e aplatisată, mai mică, atrofiată, albă la centru, transparentă şi cenuşie la periferie. Masa neoplazică este situată în ventriculul al patrulea unde s-au produs mici hemoragii.

Centrul corpului denticulat nu e alb, ci e ocupat de mici hemoragii. *Septuri pellucidum* şi ventriculul mijlociu sînt ocupate de mase neoplazice.

Avem de-a face aci cu o modificare profundă a ependimului şi a ţesutului subependimar ca şi cu o formaţie neoplazică. Ependimul are uneori grosimea de 1/2 cm. Dar pe cînd ependimul e modificat în mod difuz, partea profundă a ganglionilor e în parte intactă.

Tumefacţia la subiculul cornului lui Ammon lasă să se bănuiască existenţa unei hemoragii cu ramolire, dar celelalte constatări demonstrează că avem de-a face cu o tumoare difuză, care se întinde de la bază şi de la lobul temporal pînă la limita lobului posterior ; creierul e ocupat aci de o masă moale cu hemoragii şi chiste de ramolire.

E vorba acum de a şti de unde a provenit tumoarea. Fără îndoială din ependim, căci există aci peste tot o serie de proliferări,

de la forma vegetaţiilor ependimare mai mult dure, pînă la fo
de tumoare proeminentă, confluentă. E vorba deci de o *neurogli*
toză difuză ependimară, care s-a întins în lobul temporal stîng.

în acest caz s-au observat puţine semne clinice izbitoare,
toate marile modificări ale creierului. Sinusul romboidal era apr
în întregime distrus şi înlocuit cu o masă neoplazică. Deşi au
sînt de acord că leziunile puţin pronunţate ale ventriculului al 4
duc la moarte, am găsit în acest caz alteraţiuni înaintate, că
bolnavul le-a rezistat mult timp.

Aceasta este de atribuit, după părerea mea, faptului că v
bolnavului nu depinde de localizarea leziunilor ventriculului al
trulea, ci de rapiditatea de creşterea a tumorii şi de natura sa (
în gliomatoză, conductibilitatea nervoasă nu e în întregime
pendată), precum şi de timpul necesar pentru ca tumoarea
distrugă centrii importanţi pentru viaţă.

O secţiune în proliferarea roşiatică, gelatinoasă, în parte
faloidă a ependimului, arată următoarele : în primul rînd, se
(pl. VI, fig. 45) un ţesut palid, probabil neerotic, compus din
celule stelate cu numeroase prelungiri (m), între care se gă
mase granuloase palide, care sînt probabil rămăşiţe de elemente
voase, pe cînd reţeaua celulară corespunde evident unei proli
nevroglice. Acest ţesut e necrozat şl înconjurat de o protop
voluminoasă, ca şi de mase nucleare (c'). Evident că avem de-a
aci cu formarea de numeroase celule gigante cu corpi străini,
învelesc masele necrotice. Dar, pe de altă parte, ele se dezvolt
formă de muguri care constituie astfel o parte importantă a tu
Evident, elementele celulare sînt cele care formează aceste
gigante, pentru că necroza nu e în stare să provoace forma
celulare şi nucleare aşa de abundente. Cu alte cuvinte, nu e
cient de a vorbi, pentru aceste tumori, de celule gigante cu
străini, pentru a le lua caracterul lor specific neoplazic. într-a
în unele tumori mai ales, aceste elemente au o mare predisp
să se grupeze în jurul unui corp străin şi să prolifereze apoi
pendent sub formă de mase cu celule gigante. Aceasta este
clar în cazul prezent, căci numeroase mase şi muguri cu
gigante trec din ţesutul neerotic în tumoare şi devin apoi ele
libere, sub formă de şiruri şi insule celulare.

în restul tumorii mai recunoaştem elemente de nevrogli
lide, hipertrofice (n'), în jurul cărora sînt aşezate numeroase
nucleare şi celulare. Deşi nu e absolut sigur că celulele nevr

participă la formarea tumorii, nu putem totuşi să le exceptăm, pentru că, în alte puncte, proliferarea ependimară e evidentă, parţial sub forma unei proliferări nevroglice, dură sau moale, cu incluziuni epiteliale, apoi pentru că masele neerotice sînt compuse dintr-o abundentă proliferare nevroglică. Masa principală a tumorii în proliferare este totuşi de natură conjunctivă şi aceasta rezultă mai ales din raportul intim care există între elementele în proliferare şi elementele vaselor.

Afară de vasele cu pereţi mari (v), remarcăm altele cu pereţi subţiri, conţinînd nuclei măriţi (v'). Alte vase prezintă o nroliferare evidentă a endoteliilor cu cariochineză *{k)* şi cu muguri vasculari compuşi din elemente ale ţesutului tumorii (v). Mugurii cu celule gigante analoge (c) se găsesc în apropierea marilor vase.

In alte puncte remarcăm o modificare celulară neopilazică a vasului, unde endoteliile dau probabil elementele tumorii. Ca ţesut formînd baza tumorii, putem remarca un ţesut cu fibre subţiri, cu numeroase elemente fuziforme foarte mari, dar care sînt aşa de strîns legate de micile vase, încît nu credem că facem o greşeală dacă deducem că sînt părţi vasoformative. Avem deci evident de-a face cu o *formaţie sarcomatoasă şi angioplastică care apare în locul unei nevroglii degenerate,* suprimînd-o prin producţia de numeroase celule gigante. Cu totul speciale sînt, în această tumoare, mitozeie gigante (&'), care dau desigur naştere celulelor gigante. Este greu de interpretat alte elemente ca celule gigante, dar le putem considera ca rezultatul unei proliferări celulare anormale.

Aceste elemente amintesc mai întîi ca în c^{IV}, incluziuni parazitare, semănînd oarecum cu *actinomyces,* dar pe care nu reuşim să le descompunem în elemente în măciucă şi radiate. Mai caracteristice sînt formaţiunile roşii din c'', în care se găsesc măciuci şi nuclei radiari sau resturi de nuclei.

Masa rotundă din c''' e uşor de interpretat : masele roşii sînt situate lîngă nuclei şi lîngă grăunţele violete omogene. Este, fără îndoială, un element angioplastic atipic, pe care l-am descris şi în alte sarcoame. Se poate considera această tumoare ca o vegetaţie gliomatoasă difuză a regiunii ventriculului cu proliferări sarcomatoase ulterioare ale vaselor, în care proliferarea celulelor gigante ar putea fi interpretată fca fiind în relaţie cu degenerarea primului ţesut şi cu împiedicarea proliferării angioplastice.

Am desenat aproape de figura mare încă *o* mitoză gigantă, în care am figurat cu diferite culori forma mitozelor la diferite niveluri.

Trebuie să admitem aici că figura cromatică are forma unu
(a) cu cîteva ramificaţii la extremităţile libere ; la un nivel
adînc, se găseşte o figură reprezentînd o stea, ale cărei raze
dublu granulate şi au terminaţiuni în măciucă (5, c,) ; ace
figură, în adîncime, se transformă tot într-un H (d).

In măduva spinării, tumoarea se continuă mai puţin în
canalului central decît la periferie, sub forma unei proliferăr
pereţilor vasului, cu celule mici.

E vorba aci de celule mononucleare rotunde cu nuclei ve
lari, care se pot abia deosebi de o proliferare inflamatorie, căc
la periferia tumorii ele se întind pretutindeni în ţesuturile ve
sub forma unei proliferări analoge.

VIII

CELULE GIGANTE DE NATURĂ EPITELIALĂ

Epiteliile sînt adesea stimulate la formarea de celule gi
mai ales în tumorile epiteliale şi în inflamaţiile cronice, cu c
bire în vîrsta tînără. Am descris de mult astfel de formaţiu
sifilis şi, în acelaşi timp, am arătat că era vorba aci de o înmu
a tubilor glandulari sau a altor formaţiuni epiteliale ; înmugurir
formarea anormală de muguri care provin din glande, poate
produce celule gigante.

Pare mai ales că şi în dezvoltarea normală a glandei s
găsi astfel de formaţiuni de muguri cu o diferenţiere ulterioară
formarea de elemente tinere glandulare. Astfel, în regenerarea
liului corneei, s-au descris formaţiuni epiteliale burjonante (E
garten). Dar ne vom ocupa numai de cazurile patologice
conduc la formarea de celule gigante.

Am desenat mai întîi, în planşa IX, figura 47, o *forma
muguri în ficat* la un copil de 14 ani, *atins de ciroză prob
natură sifilitică.* Se recunoaşte în / o înmugurire fibroasă şi
blastică a ţesutului conjunctiv care se găseşte la periferie, ca
centrul lobului. Formaţiunile de ţesut conjunctiv se întind ş
lobulii ficatului ; celulele ficatului sînt în înmugurire, deoar
xrabecule nucleii se înmulţesc şi se aşază la periferie, ast
la mijloc, apare un spaţiu lipsit de nuclei formînd chiar un ca
într-un loc se recunoaşte clar că o masă protoplasmatică în m
avînd trabecule, burjenează şi că aci nucleii se înmulţesc
astfel ca să formeze muguri cu celule gigante (G). Aceştia

se detaşeze şi se formează astfel celule gigante izolate cu nuclei împrăştiaţi sau formînd o grămadă centrală de nuclei (G'). Aceste formaţiuni de celule gigante sînt însoţite de o dilatare a vaselor sau chiar de o ruptură a pereţilor acestora, astfel că celulele gigante sînt înconjurate în parte de un ţesut fibroblastic sau de un ţesut format de pereţii vasului, sau chiar, în mare parte, de spaţii sanguine (B).

E evident că nu orice proliferare poate produce celule gigante, dar în general aceste formaţiuni nu sînt rare în iritaţiile ficatului. Pare că în acest caz abundenţa în vase sanguine ca şi modul de înmugurire sînt de o mare importanţă, adică : cînd iritaţia produce o înmugurire regenerativă intensă, se găsesc astfel de formaţiuni înmugurinde. Această constatare dovedeşte că celulele gigante pot evident să provină din înmugurirea directă a trabeculelor ficatului. Nu e vorba probabil aci de celule gigante cu corpi străini, căci protoplasma e în general omogenă şi devine puţin roşiatică ; vacuolizarea fină caracteristică, ca şi limitele marginale roşii lipsesc ; celulele acestea nu conţin corpi străini, ele conţin la periferie picături de grăsime.

O altă tumoare prezintă un aspect şi mai surprinzător: *este o tumoare mai difuză a ficatului*; ea seamănă cu *un adencarcinom cu celule gigante.* Ţesutul ficatului este complet ocupat, este comprimat de noduli mai mari sau mai mici, în parte fuzionaţi, galbeni sau bruni ; dar se poate uşor recunoaşte că înşişi nodulii sînt formaţi dintr-un ţesut al ficatului, cu părţi în proliferare de o mare întindere. Se recunoaşte în realitate în părţile unde ţesutul este mai puţin comprimat sau dislocat, că sectoarele acinilor sînt prevăzute cu foarte numeroşi nuclei, ca în figura precedentă, şi că celulele trabeculelor ficatului sînt foarte îngroşate, avînd o protoplasma roşiatică omogenă şi nuclei neregulat aranjaţi şi foarte împrăştiaţi.

Masele protoplasmice ale sinciţiului se împart în segmente rotunde care au toate caracterele celulelor gigante ; în interiorul acestora se recunosc capilare biliare anormale, pe cînd la periferie se recunosc nuclei aşezaţi în şiruri regulate. In acelaşi timp, vasele intralobulare se dilată, astfel că celulele gigante înoată direct în sînge şi dau impresia de celule ale corionului sau de mase de sinciţiu ale corionului. Se observă apoi că un grup din aceste elemente în stare de înmugurire înlocuieşte restul ţesutului ficatului şi pare înconjurat de o capsulă formată dintr-un ţesut conjunctiv şi din resturi ale ficatului.

Credem că avem de-a face cu elemente eterogene care a
mare asemănare cu vilozităţile corionului şi mai ales cu tum
sinciţiului; numai un examen amănunţit poate duce la interpret
adevărată a relaţiei acestor celule gigante şi a maselor protoplas
cu ţesutul normal al ficatului.

In planşa IX, figura 48, am desenat o parte a unui astfel
nodul. In v se recunoaşte un mic vas la limita nodulului, a
conţine sînge şi o celulă gigantă ovală, avînd la periferie o struc
vacuolară, formată prin introducerea de picături de grăsime. P
plasma e de altfel omogenă şi roşiatică. La periferie se găsesc n
rotunzi care conţin un nucleol de culoare închisă, pe cînd o st
nucleară lipseşte, astfel că nucleii par să fie mici spaţii goale
centru, se găseşte o grămadă de mici nuclei de culoare închisă •
departe, într-o vacuolă, corpi omogeni roşii, care se pot cons
ca fiind conţinutul unui capilar biliar.

E vorba deci de pătrunderea prin proliferare a unor astfe
celule gigante, în interiorul vaselor. Nodului chiar conţine
sanguine (B) cu hematii sau mase granuloase rotunde sau
numeroase granulaţiuni albuminoide.

în aceste spaţii pătrund mase protoplasmatice gigante, în
sub formă de muguri *(k),* care prezintă apoi strangulări. M
protoplasmice sînt parţial înconjurate de un fel de membrană
în care sînt situaţi nuclei puţin alungiţi şi care corespund pr
pereţilor vasculari (v). în afară de celulele gigante în mă
(G), care pot emite la rîndul lor prelungiri în măciucă (G'), se g
alte celule gigante mai mici, cu nuclei de culoare închisă (G'').
seamănă mult cu elementele sinciţiului corionului

Nodulii sînt deci formaţi din spaţii sanguine, în care p
rează muguri, uneori ramificaţi, cu celule gigante.

Dacă examinăm celulele gigante amănunţit, recunoaştem c
au o structură destul de complicată.

La periferie se găsesc picături de grăsime. Pe alocuri,
cîte o prelungire (s). La periferie există în general două felu
celule : mai întîi unul sau mai multe şiruri de celule rotund
structură, nucleate, şi cu nucleoli formînd raze. între aceste el
pătrund ici-colo elemente fuziforme, puţin lungi, fibroblastice
partea centrală mai omogenă, roşiatică, a acestor celule, se
canale şi vacuole, care conţin bule sau filamente colorate în ro
sînt evident capilare hepatice numeroase, care ne indică or

acestor celule. In alte celule gigante nu se găsesc formaţiuni asemănătoare, ci numai vacuole foarte mici cu un corp central roşu. In alte celule s-au format spaţii goale mai mari avînd un conţinut granulos roşiatic. în general, se poate spune că totul prezintă o tendinţă la o diferenţiere, de exemplu în G^{III}, unde mase celulare centrale se separă de restul protoplasmei cu grămezi de nuclei mari de o culoare închisă, formînd astfel în interior mari spaţii goale, în celulele G^{IV} nucleii sînt în parte aranjaţi sub formă de epitelii cilindrice, pe cînd în interior se găseşte o grămadă de nuclei de culoare închisă, cu spaţii goale, bine circumscrişi, avînd un conţinut granulos abundent.

în G^{V}, găsim o astfel de celulă, dar care se diferenţiază, astfel că partea periferică e detaşată şi înconjură un spaţiu gol în care sînt situate celule gigante.

Această constatare prezintă un mai mare interes, căci ea ne face să vedem că dintr-o proliferare particulară a celulelor ficatului iau naştere tumori bine circumscrise, care sînt constituite exclusiv din celule gigante şi din muguri de celule gigante.

Aceştia iau naştere fără îndoială dintr-o înmugurire atipică a celulelor gigante şi pot fi identici cu tumorile sinciţiale, deşi un examen mai exact ne arată că aceste elemente provin din celulele ficatului. Spaţiile sanguine care înconjură masele protoplasmatice sînt foarte speciale ; ele pot să ne inducă în eroare, adică să credem că avem de-a face cu tumori ale corionului.

în realitate, e vorba de formaţiuni adenomatoase, care produc o mărire apreciabilă a organului, precum şi metastaze în ficat şi care, date fiind proliferarea atipică şi formarea metastazelor, s-ar putea considera ca adenocarcinoame.

Aceste tumori diferă de alte adenocarcinoame prin faptul că proliferarea înmugurindă a trabeculelor nu s-a diferenţiat în tubi glandulari sau în acini.

Sîntem departe de a putea sesiza cauza acestor proliferări particulare, dar credem a fi siguri că nu avem de-a face cu efecte ale corpilor străini. Vom numi această tumoare cu numele de : *adeno-carcinomo-gigantocelulară.* într-un al doilea caz analog, e vorba de o ciroză atrofică a ficatului ; peste tot la periferie, ea s-a transformat puţin cîte puţin, de la globule, într-un astfel de adenocarcinom cu celule gigante, fără formare de metastaze. Aci s-a putut urmări bine formarea de celule gigante şi transformarea ţesutului ficatului.

CELULELE GIGANTE ÎN CANCER

După observaţiile mele, celulele gigante în cancer se form
în mai multe feluri, dar provin rareori dintr-o proliferare abund
a ţesutului ; sînt în mod frecvent celule gigante prin corpi str
în orice caz, nu e uşor să te pronunţi, mai ales cînd e vorba de c
gigante de origine epitelială. Nu vrem să intrăm în discuţia *inc*
nilor celulare ale carcinomului, dar nu putem trece sub tăcere f
că le întîlnim des în celulele gigante.

Astfel, vedem în planşa IX, figura 49, cum cancerul buzelor a
epiteliul suprafeţei ; el se continuă în profunzimea ţesutului, dar
a produce o proliferare importantă a ţesutului conjuctiv, în
ce produce schimbări specifice în epiteliul proliferat. Cade obice
pot recunoaşte două categorii de celule în epiteliu : celule mai bă
cu nuclei pajizi *(Z)* şi altele mai tinere cu protoplasma şi nucleii
coloraţi *{Z').* Se poate constata că unele prezintă mitoze şi mul
cări ale nucleilor. în alte locuri, celulele produc prelungiri pr
rante *(Z'')* care trec prin alte celule şi pot chiar să se detaşez

Aceste părţi astfel strangulate suferă diverse degenerări ; e
uneori nuclei coloraţi, adică sînt punctul de plecare al maselor
centrice hialine sau cheratoide, care au fost adesea considera
paraziţi. Aceste formaţiuni, ca şi alte formaţiuni intracelulare, po
duce iritaţiuni formative asupra celulelor însăşi, astfel că nucleii
lelor încep să se dividă avînd chiar o tendinţă să incorporez
maţiuni intracelulare. în acelaşi timp se pot observa în protop
celulelor, diferite transformări, vacuole, grăsime, infiltraţiuni
roase (v).

O astfel de celulă poate evident să fie considerată ca o celu
gantă avînd ca origine iritaţia produsă de corpi străini.

Tot astfel, sîntem în drept să considerăm ca celule gigant
corpi străini perlele epiteliale ce iau naştere în profunzimea
tului şi care se pierd complet sau suferă o degenerescentă
sau cornoasă ; ele se separă complet de reţeaua canceroasă.
aceste formaţiuni nu găsesc condiţiile unei proliferări independen
prezintă caracterele celulelor gigante cu corpi străini. în planşa
figura 41, se recunosc astfel de perle canceroase *(P)* cu nuclei
cu protoplasma cheratinizată şi resturi de nuclei ale celulelor
torii *(R).* Aceste perle sînt înconjurate în primul rînd de un
gol, strimt, care e probabil de natură limfatică, căci este el
tapisat cu elemente endoteliale. Uneori deci, aceste celule

nasc din celulele țesutului conjunctiv. Găsim aci spații limfatice dilatate *(1)* cu endoteliul proliferat şi care se transformă în parte direct, în celule gigante *(RZ).* Alte celule gigante provin evident din mugurii vasculari *(RZ').* Se observă aci în realitate, mase protoplasmice piriforme, plecînd de la vasele limfatice ; în aceste mase se găsesc neregulat numeroşi nuclei.

Celulele 'înseşi formează apoi o parte a capsulei ca celule gigante a perlelor canceroase. O altă parte a celulelor gigante ia naştere din țesutul conjunctiv, prin proliferarea chiar a fibrelor *(RZ'').*

Celulele gigante ,sînt adesea foarte mari, cu protoplasma granuloasă . şi vacuolară ; în afară de aceasta, întîlnim acolo şi elemente ale țesutului conjunctiv *(B).* Aceste celule nu au nici un raport cu cele ale lupusului sau lupus careinom, deşi aci, alături de tuberculi cu celule gigante, se găsesc adesea celule gigante. *Formarea celulelor gigante ale epiteliului* în cancer nu e rară, mai ales în locurile unde se produce o proliferare în urma formării mugurilor. Astfel în planşa X, figura 52, e vorba de un cancer din profunzimea esofagului. Se recunosc în preparatele proaspete şi bine fixate, elemente de careinom avînd formă de şiruri (z) sau de mase ramificate terminîndu-se prin muguri, pătrunzînd *(K)* între fibrele scleroase şi lamele *(f).* Spațiile limfatice ale țesutului scleros se găsesc de asemenea în proliferare *(L).* Se poate urmări exact modul în care elementele cancerului cilindric, aranjate paralel într-un singur strat (c), pătrund în spații. între celulele cilindrice, se găsesc apoi şi alte incluziuni, mici celule rotunde, mase omogene *(m),* în fine se remarcă către periferie ramificații cu numeroase mitoze, obişnuit diastere. Deci diviziunea duce la formarea de elemente paralele sau neregulate. Către periferie, ele se îngroaşă în adevărați muguri, care sînt formați în parte din mai multe celule, dar găsim de asemenea mitoze atipice *(m'),* de unde rezultă grămezi de nuclei într-o masă protoplasmică comună şi dînd impresia de celule gigante mici şi mari. Mai găsim mase plurinucleare, libere în aparență în țesut (gzj, dar care sînt probabil muguri secționați transversal. Pare că aceste formațiuni de muguri, prin vacuolizare şi distrugerea părților centrale, pot conduce la formarea de cavități şi de spații goale (H). Dar nu e imposibil ca, aşa cum aceste mase celulare pot să se diferențieze în celule izolate, tot astfel, insulele canceroase să poată proveni din aceşti muguri sau celule gigante.

în orice caz, un astfel de proces de înmugurire e cu totul special pentru extensia periferică a cancerului. Diviziunea celulară indirectă, foarte abundentă, care se produce în acelaşi timp, ne face să

credem că avem de-a face cu o proliferare activă progresivă. Dar
totuşi admisibil de a pretinde, ciim se face de obicei pentru c
că numărul şi mărimea figurilor cariochinetice indică o proli
canceroasă rapidă. *Formarea de mitoze monstruoase, atipice, e*
semnul unei degenerescente a elementelor cancerului, pe cînd m
normale indică totdeauna o proliferare importantă a elementelor
ceroase. Găsim adesea în aceeaşi tumoare astfel de mitoze şi în ac
timp mitoze gigante ca în planşa X, figura 50. E vorba aci de o
nerescentă şi în acelaşi timp de un *cancer al elementelor pe*
glandelor sebacee. Centrul insulelor canceroase e ocupat de ele
speciale, tinere, care degenerează către periferie sub formă de
cu nuclei palizi ; în mijlocul acestor țesuturi moarte, se găsesc
vărate celule gigante cu numeroşi nuclei, în mijlocul unei mase
toplasmice colorată în galben, reticulată şi vacuolizată *(gz).*
analoge conțin, în locul grămezilor de nuclei centrali, un singur
vacuolizat, foarte mare şi avînd prelungiri *(gz').*

în afară de această masă necrotică galbenă, se mai găsesc c
merații celulare roşii ; se mai recunosc cariochinezele în int
celulelor colorate în roşu (K), ca şi în cel al celulelor cu nucl
ganți (n), pe cînd alte celule nu au decît resturi de nuclei *(r).* A
de aceste celule degenerate, mai găsim fragmente de nuclei d
cocite (i). Ceea ce ne izbeşte cel mai mult aci, este numărul e
de mare de mitoze gigante, chiar în interiorul sau la limitele cen
degenerat al nodului canceros *(gm).* Este absolut sigur că c
gigante au provenit aci din mitoze multipolare, astfel că desigur
tație specială în interiorul cuiburilor canceroase este aceea car
tribuie la distrugerea elementelor şi, în acelaşi timp, la forma
mitoze gigante şi de celule gigante, dar care nu contribuie la
tația cancerului, căci ele degenerează repede.

Elementele cancerului la periferia cuiburilor se comportă
Caracterul cilindric al glandei se menține (cc), dar celulele p
rează sub formă de bogate mitoze tipice *(m).* Ele determină, fără
ială, proliferarea rapidă a tumorii.

Cancerele epiteliului de învelire, care au fost injectate în
vieții cu pioctanină sau alte substanțe care distrug țesutul ca
duc la o proliferare foarte interesantă a țesutului interstițial, ca
trunde în insulele canceroase şi masele cancerului, sub formă d
guri şi de celule gigante, pe cînd celulele cancerului produc d
menea, prin mitoze gigante, celule gigante. Acest proces e des
planşa X, figura 51, unde se vede o parte din țesutul inteirstiți

liferînd muguri în insulele canceroase (ic). Acestea conţin mitoze şi numeroşi nuclei, mai ales la extremitatea mugurelui.

Această formaţie întreagă apare ca o celulă gigantă. Muguri cilindrici par să plece din vase *(b).* Mugurii cu celulele gigante respective pot f; foarte uşor deosebiţi de celulele gigante ale epiteliilor. Aproape de celulele epiteliale, care au o structură dinţată, se recunosc celule epiteliale cu nuclei foarte mari şi cu mai mulţi nucleoli ; unele sînt roşii, altele sînt albastre ; mai departe, recunoaştem şi celule epiteliale foarte mult vacnolizate, avînd figuri de diviziune nucleară în formă de stea (e^{I}) sau de ghem şl aproape de acestea alte celule epiteliale cu o mulţime de celule în centru. Ele sînt adesea, ea în e^{II}, dispuse în formă de raze ; în alte celule, ele sînt mici, incomplet dezvoltate şi de o culoare închisă (e^{IV}).

Este fără îndoială că ţesutul conjunctiv pătrunde aci sub formă de muguri cu celule gigante, căutînd să înlocuiască ţesutul epitelial, pentru că abia în urma iritaţiei produse de injecţie ele reacţionează într-un mod special şi apoi degenerează.

Avem deci şi aci de-a face cu o formaţie specială atipică de mitoze care duc la formarea de celule gigante slăbite.

Am constatat deci că o *degenerescentă specială a cancerului* e *aceea care produce mitoze epiteliale gigante şi celule gigante de origine epitelială,*

IX

OBSERVAŢII FINALE

Intenţia mea nu a fost, cum am mai spus-o de la început, să discut tot ce se cunoaşte despre celulele gigante.

Am vrut numai să formulez o părere asupra genezei acestor formaţiuni speciale, bazîndu-mă pe propriile mele observaţii şi să controlez părerile celorlalţi asupra genezei şi naturii acestor formaţiuni.

Cu ocazia aceasta, am observat că păreri foarte diferite au fost emise, apoi retrase, sau mai bine zis au încetat de a mai fi la modă. Dar nu este lipsit de interes să insistăm asupra faptului că, o dată cu apariţia unor fapte noi, dar care, în general, nu au nici o legătură cu formarea celulelor gigante, s-a încercat adesea să se introducă artificial diferite ipoteze asupra originii celulelor gigante.

1. Nu vrem să intrăm în amănunte, discutate în partea istorică a acestei lucrări, şi ne mărginim la părerile expuse mai sus, după care *majoritatea celulelor gigante îşi au originea în muguri vasculari anor-*

mali. Această părere era bazată pe observaţiile adunate de di autori, dar ea a fost părăsită cînd s-au făcut experienţe bacteriolo mai ales o dată cu introducerea teoriei fagocitare, cînd s-a pă această părere, fără a se motiva totuşi această părăsire prin dovadă.

In ultimul timp, alţi autori, reluînd chestiunea, au revenit as acestei origini a celulelor gigante. Credem că nu s-a dat destulă im tanţă problemei înmuguririi vaselor şi mai ales înmuguririi ţesutu în procesele patologice ; şi aceasta din cauza ideilor care dom în patologia celulară, căci nu s-au găsit destule legături, cum apr deja Henle, Rokitansky etc, între formaţiunile de mugur principiile diviziunii celulare, în timp ce e evident că înmugurire ţesuturi este bazată pe acelaşi principiu ca simpla diviziune celu

2. Din datele prezentate mai sus rezultă că formarea mugurilo o importanţă variabilă în procesele patologice. îi găsim nu num formarea vaselor, dar şi în aceea a diverselor ţesuturi şi putem ad că se prezintă astfel încît mugurii se dezvoltă pînă la celule gi

Putem ispune în general că *formarea mugurilor duce, în a condiţiuni, la formarea de celule gigante, cînd, în urma unei regenerative sau proliferative, ţesuturile în stare de proliferare au împiedicate în dezvoltarea lor naturală, dar fără ca energia lor suferit o reducere notabilă.* Aceste obstacole în creştere sînt mai corpi străini sau părţi de ţesuturi distruse; acestea din urmă p adesea şi o iritaţie formativă asupra proliferării ţesuturilor. energia de creştere a ţesuturilor, pe de o parte, şi după intens iritaţiei formative sau distructive, pe de altă parte, se acumulea extremităţile mugurilor ţesuturilor, mai mult sau mai puţin ma viu, nuclei şi protoplasma, şi creşterea se va face mai ales în lăr deoarece este împiedicată să ,se facă în lungime.

Astfel iau naştere mase protoplasmatice mai mari, cu nuclei roşi, care seamănă cu celulele gigante. Puţin importă dacă îşi da originea fibrelor musculare, ţesutului conjunctiv sau glandelo

3. Putem spune în general că celulele gigante îşi datorează formarea în mare parte unei iritaţii mai mult cronice, deoarece aceasta apare o modificare profundă a ţesuturilor şi, în părţil puţin interesate, o înmugurire regenerativă pentru care părţile de mai atins joacă rolul unui .corp străin sau al unui obstacol.

Aceste interpretări nu sînt de loc în contrazicere cu păreri Weigert şi Roux, după care dezvoltarea ţesuturilor nu este o rezistenţă învinsă.

In acest caz, trebuie să admitem în fapt că existenţa corpilor străini sau aîteraţiunile ţesuturilor influenţează mai întîi ţesuturile înconjurătoare sub forma unei suprimări a rezistenţei normale a ţesutului ; apoi intră în acţiune iritaţia activă din partea ţesutului viu, precum şi din partea materialului străin.

4. Evident că celulele gigante pot fi produse de elemente foarte diferite şi trebuie să recunoaştem că în cîteva cazuri am reuşit să urmărim *dezvoltarea celulelor gigante şi a nucleilor lor plecînd de la o figură cariochinetică monstruoasă şi multipolară, dar în alte cazuri nu am fost în stare să le urmărim,* astfel că, pentru un număr de celule gigante, nu putem cunoaşte exact cauza acumulării protoplasmei şi nucleilor.

5. în ce priveşte primul mod de formare al celulelor gigante, . căruia nu i s-a dat încă destulă importanţă, trebuie să-i dăm, cum am văzut în lucrarea de faţă, un loc mult mai mare. Putem într-adevăr să observăm că *marile figuri multipolare se dezvoltă de preferinţă în pereţii vasculari şi mai ales în direcţia proliferării vasculare.* Este vorba deci de elemente ale pereţilor vasculari, de celule endoteliale sau periteliale şi în general, de elemente care compun pereţii vasculari deveniţi embrionari în întregime şi care produc adevăraţi muguri vasculari. Ceea ce ne împiedică mai mult să recunoaştem aceste raporturi este tendinţa mugurilor către *strangulare şi individualizare,* astfel că nu observăm adesea decît prelungiri neînsemnate şi care nu cad decît rareori în direcţia secţiunilor, pentru a ne mai arăta legătura lor cu vasele. Această legătură este mai evidentă pe secţiunile groase decît pe cele subţiri, mai ales în preparatele de tumori moi făcute cu multă grijă. Se poate observa mult mai sigur înmugurirea cu celule gigante în alte elemente solide, de pildă în fibrele musculare, în fibrele conjunctive groase etc.

Este sigur că celule endoteliale şi periteliale se transformă de asemenea în celule gigante prin mitoze multipolare, recunoscîndu-se şi aci o tendinţă a vaselor la înmugurire.

6. *Celulele gigante epiteliale* aparţin formelor derivate din mitozele multipolare. în acestea se poate recunoaşte mal ales efectul influenţei degenerărilor speciale ale ţesuturilor. Putem observa în neoformaţiuni *două feluri de celule gigante epiteliale, primele care se leagă direct de distrugerea unor părţi din insulele epiteliale şi celelalte care se dezvoltă la extremitatea cordoanelor carcinomatoase.*

Fără îndoială, proliferarea multipolară a nucleilor şi formarea de celule gigante constituie un stadiu primitiv al invaziei cancerului, care

conduce la o diferenţiere a celulelor gigante sub formă de gl neregulate sau, mai bine zis, de elemente canceroase.

7. Numeroasele noastre observaţiuni au demonstrat că *mit care duc la formarea precoce de celule gigante nu se deosebesc celelalte mitoze.* în orice caz, *procesul este neregulat şi incor dar este total inadmisibilă afirmaţia că celulele gigante plurinuc iau naştere direct din umflarea cîtorva fibre ale figurilor nuc* cum pretinde Mecinikov, Diviziunea nucleilor este un proces logic care se petrece totdeauna, ca şi diviziunea celulelor, după fixe, dar care nu se poate urmări în toate fazele sale şi este con fals să admitem că unii nuclei se dezvoltă într-un mod contrar le diviziunii nucleare. Trebuie totuşi să admitem că centrozomul celu gigante este adesea enorm, formînd centrul celulei, fiind înconjur o coroană de nuclei.

8. Este mai greu de precizat *dacă nucleii celulelor gigante sau nu să se înmulţească prin simplă segmentare sau prin fragme indirectă.* Observaţiile noastre nu ne permit să admitem o diviz indirectă a nucleilor în sensul lui Arnold, căci o fragmentare rectă nu a fost încă urmărită sub microscop şl nu s-a putut demo dacă diferitele schimbări de nuclei care constituie după Axnold, de dezvoltare a fragmentării indirecte, nu reprezintă mai degrabă rite forme de degenerescentă, de mitoze neregulate, fără nici o tură genetică între ele.

în realitate, sîntem siliţi să admitem asemenea procese în în ţirea nucleilor patologici, dar fără a fi în stare să deosebim fo neregulate sau neterminate ale segmentării indirecte, pentru găsesc toate formele de trecere spre diviziunea regulată. Anomali mai .frecventă a diviziunii celulare este aceea în care filamentele matice sînt înlocuite prin elemente rotunde, grupate două cîte în acest caz, nu sîntern în faţa unei diviziuni longitudinale a fila telor, ci a unei diviziuni a elementelor rotunde, analogă cu for diplococilor. în alte cazuri, aceste figuri de diviziune cromatică grupa astfel încît să prezinte conturarile sau reţeaua nucleul repaus; în alte cazuri, figurile cromatice produc mătănii aranja streptococii, dar care nu se pot confunda cu forma de ghem a tozelor.

în afară de aceasta, am descris *nuclei în formă de mătănii, mitoze hipercromatice, mitoze în formă de inel* şi *forme hiper cro rudimentare.* Dar în toate aceste cazuri recunoaştem caracterul rilor acromatice, cu o distribuire caracteristică a *protoplasmei ce*

9. Aceasta din urmă mai ales prezintă în mitoza patologică raporturi foarte interesante. Se ştie că celulele gigante pot prezenta deseori diverse *granulaţii* şi alterări patologice. Aceste formaţiuni conţin adesea corpi .străini şi resturi de ţesuturi, de pildă, fibre elastice, amiloid, glicogen, grăsime, lecitină, dar mai ales material celular mort. Dar am observat.că aceste substanţe nu reprezintă în general o degenerescentă a celulelor gigante, ei, dimpotrivă, *celulele prezintă asemenea substanţe chiar în epoca celei mai mari activităţi.* Am demonstrat astfel că o categorie de celule gigante în stadiul de cariochineză, cu protoplasma radiată, conţinea *corpi bazofili,* mai mari sau mai mici, hialini, iar uneori şi foarte mari granulaţii sau fragmente, pe cînd un alt fel de celule gigante în stadiul de cariochineză conţine *corpi acidofili,* care apar în parte hialini, în parte ca pigmenţi, în parte dau reacţia fierului şi în cîteva cazuri seamănă cu eritrocitele.

In alte celule gigante găsim formaţiuni neutrofile, amfofile, ori mari formaţiuni hialine sau coloide.

10. In ce priveşte forma celulelor gigante în diferitele procese, am constatat că în *placentă,* ca şi în *tumori,* ea diferă mai ales după originea lor.

Mai întîi, din elementele sinciţiului, care, după observaţiile noastre, derivă din proliferarea papilară a mucoasei uterului, mai ales prin înmugurirea specială a extremităţii papilelor.

In afară de aceasta, celule gigante se formează şi din stratul celular Langhans şi din mugurii vaselor vilozităţilor fetale. Originea celulelor gigante se poate explica prin rezistenţa la creştere a ţesuturilor, care devin din ce în ce mai diferenţiate şi care proliferează în sens invers, plecînd pe de o parte de la mamă, pe de altă parte din ţesutul fetal.

Este. incontestabil că în vilozităţi se pot forma celule gigante plecînd de la vase sau de la mugurii vasculari. Conţinutul în grăsime al celulelor gigante care iau naştere din sinciţiu, conţinutul în glicogen al celulelor gigante din stratul Langhans ca şi formele speciale ale celulelor şi diviziunea nucleilor lor, ne permit să recunoaştem originea lor din placenta normală, la fel cu aceea a tumorilor placentei. Există totuşi desigur şi tumori ale corionului, dar mai ales metastaze, în care aceste diferenţieri nu mai sînt posibile.

11. în ceea ce priveşte *celulele gigante prin corpi străini,* am arătat că ele iau naştere de asemenea din mugurii vasculari, adică aceia ai vaselor sanguine şi limfatice. Putem considera introducerea diverselor elemente eorpusculare, fără deosebire în constituţia lor, mai mult ca o funcţiune a acestor elemente decît ca fagocitoză.

în celulele gigante pare să se producă între altele o emuls
grăsime şi de corpi analogi, ca şi scăderea de volum a formaţiilo
puţin rezistente, mai rar o resorbţie sau o incorporare. Aceste pr
pot fi observate mai ales în celulele gigante aflate în legătur
vasele ; în acestea se poate observa o astfel de incorporare, o
de transformare a substanţelor incorporate de la extrem
nodoasă pînă la vase.

După incorporarea materialului poros, cu sau fără sub
specifice iritante, celulele se prezintă altfel. în aceste cazuri s
mează în cavităţi, de pildă în măduva socului, celule gigante a
protoplasma este greu de recunoscut, din cauza analogiei sa
exsudatele vecine. Nu am reuşit să obţinem figuri clare. De
se observă şi aci, la periferie, frumoase formaţiuni de celule gi
provenind din vase.

O repetare a experienţelor cu lamele, după Z i e g l
M a x i m o v, ne dă rezultate analoge cu acelea ale altor autor
nu sîntem convinşi că în urma fuziunii leucocitelor sau polibl
s-ar forma celule gigante, deoarece numeroşi centrozomi pe c
găsim acolo ar putea fi interpretaţi ca expresia unei tendinţe de
ziune ulterioară a celulelor gigante. în alte cazuri am crezut să
imagini care ar explica o fuziune a celulelor ; în acelaşi timp, c
izolate prezentau caracterul unei degenerescente şi s-au găsit
celulare în interiorul marilor mase confluente. Chiar dacă n
găsim limite într-o grămadă de celule, nu este un motiv să l
siderăm ca fuziune care tinde către formarea unei celule om
căci există unele plasmodii formate din celule fuzionate în mo
cător şi care se pot despărţi, şi apoi nu sînt constatabiie lim
celule ; deci, fuziunea temporară nu provoacă formarea unei
omogene, deşi nu se mai pot recunoaşte limitele celulelor fu
In orice caz, trebuie să admitem principiul următor: *di*
celulară,şi înmugurirea la animalele superioare reprezintă tipul
şi exclusiv al înmulţirii celulelor şi ţesuturilor, pe cînd num
sfera genitală, mai ales în timpul fecundaţiei, am putut obs
fuziune a elementelor celulare, dar care nu se produce dec
forme şi în condiţii precise. Nu m-am convins că, în carci
fuziunea celulară se petrece într-un mod analog fecundaţiei.

Diviziunea celulară este o lege căreia nu i se cunoaşte
excepţie. Este deci imposibil că admitem o excepţie pentru a
formarea de celule gigante şi ne este şi mai puţin permis
lăsăm influenţaţi de ,probe aparente şi personale şi de păre

mult sau mai puţin întemeiate ; *nu trebuie să admitem formarea de adevărate celule, ca celulele gigante, prin fuziunea de celule mai mici, atît timp cît nu vom putea urmări, în mod sigur, nu numai fuziunea, dar şi manifestările uniforme ale celulei astfel formate.*

Dar deoarece nimeni n-a reuşit s-o facă, sîntem siliţi să susţinem şi pentru formarea <celulelor gigante aceeaşi lege generală care conduce formarea celulelor.

In realitate, admitem că celulele pot fi foarte strînse unele lîngă. altele ; dar nu le putem considera ca adevărate celule ; din această cauză, am numit aceste formaţiuni *pseudoceluîe gigante.*

12. Celulele gigante numite tuberculoase ocupă un mic loc aparte. încă din 1882 am demonstrat că cellule mari cu mitoze pot prezenta un conţinut bacilar, fie celule ale endoteliilor, fie ale mugurilor vasculari şi am constatat că celulele gigante în tuberculoză, şi mai ales în formele mai cronice, prezintă o structură specială. Ele posedă un *pedicul şi* un *vîrf.* Pediculul e adesea ramificat şi trece în mugurii vasculari, pe cînd vîrful e compus din protoplasma şi corespunde direcţiei proliferării celulare.

La animale, la care celulele gigante se dezvoltă încet, se observă cariochineză, fază pe care am descris-o în 1883 şi pe care a descris-o apoi Baumgarten, dar nu găsim în general cariochineze în celulele gigante ale tuberculozei. Totuşi am putut desena prelungiri cu cariochineză plecînd de la celulele gigante. Mi se pare chiar că ^celulele gigante ale tuberculozei încep printr-o cariochineză, neobservabilă totuşi din cauza duratei sale scurte, şi care este mai evidentă numai la animalele mai rezistente.

' Trebuie să mai menţionăm celule speciale în diviziune indirectă, care se găsesc în jurul şi în interiorul celulelor gigante, dar a căror funcţiune este greri de explicat.

Părerea că celulele gigante din tuberculoză ar fi muguri vasculari e foarte veche. Această explicaţie concordă cu altele şi explică ea însăşi alte constatări, care altfel ar fi problematice. Am mai găsit în tuberculoză celule gigante care derivă din epiteliile infundibulului sau canalelor bronhice ; elemente din glande pot de asemenea prolifera în tuberculoză sub formă de celule gigante.

13. Celulele gigante în *morvă,* mai ales în cazurile mai cronice, ocupă un loc aparte. Ele iau naştere de obicei în plămîni, din epiteliile *alveolare,* iar în cazurile de vindecare a morvei se poate constata că se produce o *regenerare a parenchimului pulmonar* cu formarea de

muguri alveolari cu celule gigante şi cu cariochineze ; este un pro care pentru plămîn, era abia cunoscut.

14. Celulele gigante în lepră sînt de natură diferită ; în u locuri ale corpului se dezvoltă colonii, în interiorul sau în afara c lelor leprei, formînd corpi rotunzi foarte mari ; ele ne dau impr de corpi străini şi duc la înmulţirea nucleilor celulelor gazde ş formarea unor celule gigante prin corpi străini.

Pe lingă aceste două forme, am observat celule gigante ale mentelor glandulare, mai ales acelea ale glandelor sudoripare şi to culilor. Este vorba aci de o proliferare epitelială endogenă sau d formaţie de muguri exogeni ; rareori se găsesc în lepră celule gig de tip Langhans.

15. Originea vasculară a celulelor gigante se observă bine ales în diverse *tumori ale ţesutului conjunctiv,* în mielosarcoame ş unele melanosarcoame ale osului, dar mai ales în sareoamele an plastice ; aci putem să le urmărim foarte clar.

Participarea părţilor vasculare la formarea de tumori *sarcoma* a fost accentuată de mai mulţi autori, de pildă, de Ackermann am insistat asupra acestui punct în 1882 ; le-am definit în acelaşi ca neoformaţiuni celulare plecate în mare parte din diferite p constitutive ale vaselor şi din muguri şi insule vasculare.

în aceste tumori se vede că rolul mugurilor vasculari în creşt neoformaţiunilor este foarte evident, pentru că numai mugurii va lari prezintă mitoze cu forme multipolare, care duc ia formarea muguri vasculari cu celule gigante, de unde se detaşează ce gigante.

Mai găsim formaţiuni de celule gigante ce pot fi considerat insule vasculare.

Se recunoaşte aci o vacuolizare specială a acestor elemente, provoacă formarea unor (spaţii goale mai mari şi a unor canale mijlocul cărora sînt situate adesea mase speciale hialine bazo- sau dofile, colorate în roşu sau în galben. Dar aceste formaţiuni nu se reduce la o degenerescentă, pentru că le găsim în celule aflate în diul de mitoză.

16. Trebuie să mai menţionăm formaţiuni care apar în muguri va lari şi seamănă cu eritrocitele, deoarece conţin hemoglobina. aceste elemente sînt foarte slabe şi, după distrugerea lor, apare pigment care pătrunde în celulele dimprejur. Pigmentul este ad amorf şi nu conţine fier.

Prin tehnici fine, putem urmări această formare a pigmenţilor în multe melanosarcoame şi în pigmentsarcoame ; ele îşi datorează deci în parte originea, *unei formări atipice şi anormale a sîngelui.*

în alte tumori de tip medular se formează normoblaşti, care sînt de asemenea atipici şi puţin rezistenţi, dînd naştere la pigmenţi.

Mai găsim celule gigante în tumori, luînd naştere din înmugurirea sau din proliferarea ţesuturilor conjunctive, a celulelor fibroblastice, a fibrelor musculare netede şi striate, a elementelor nervoase sau a elementelor nevrogliei.

Am descris tumori în oare rolul principal era jucat de celule gigante originare din fibre musculare netede sau striate. în alte cazuri era vorba de o concurenţă între diversele ţesuturi, astfel că dispariţia unei forme celulare provoacă apariţia alteia.

Astfel, în tumorile cerebrale se poate observa că o proliferare de celule mari sau chiar de celule gigante ale nevrogliei, poate înlocui ţesutul nervos degenerat, pe cînd acest ţesut de nevrogiie necrotică este înlocuit mai tîrziu printr-un ţesut sarcomatos cu celule gigante.

17. în acelaşi fel se comportă celulele gigante în cancer, deoarece o necroză a ţesutului canceros produce aci mai întîi o formare de celule gigante în elementele din jurul cancerului ; după ce aceste celule degenerează, găsim că ţesutul conjunctiv înconjurător este în stare de înmugurire, cu celule gigante care pătrund în elementele moarte ale cancerului şi chiar li se substituie.

18. Nu ne-am putut convinge de *originea leucocitară a celulelor gigante,* dar, dimpotrivă, am putut deduce în cazuri foarte numeroase, formarea de celule gigante printr-o modificare sau o diviziune anormală indirectă a endoteliilor, a elementelor fixe, a epiteliilor şi a părţilor diferenţiate ale ţesuturilor.

Tot astfel, nu m-am putut convinge de *rolul eminamente fagocitar* al celulelor gigante. O serie din celulele gigante sînt formate, fără îndoială, dintr-o protoplasma în parte mobilă, dar majoritatea celulelor gigante sînt formate din elemente degenerate şi puţin active. Corpusculii conţinuţi în celulele gigante şi mai ales bacteriile, nu prezintă modificări care ar putea să ne indice o acţiune fagocitară.

Cu toate acestea, vedem foarte bine că celulele gigante conţin elemente corpusculare care pot să le modifice, şi mai ales elemente care «se opun proliferării ţesuturilor, dar aceste elemente nu pot explica originea celulelor gigante.

PLANŞA I

Fig. 1. — *Sechestru în urma injecţiei de bacili atenuaţi ai holerei găinilor şi muşchiul pectoral al găinii.* Parte, la limita capsulei ce înveleşte sechestrul. Hematoxilină-eozină. Mărit de 300 de ori.

s, **resturi necrotice ale muşchiului; *l,* spatii limfatice conţinînd mase protoplasmatice cu nuclei provenind din endotelii; *gr,* în alte spatii asemănătoare s-au format mase protoplasmatice mai mari, cu nuclei parietali; *g',* aceleaşi sub formă de celule gigante ; ele conţin picături de grăsime şi de pigment precum şi resturi de nuclei; formaţiuni analoge se află de asemeni în mare cantitate în afara acestei celule ; *sp,* pereţi între aceste spatii limfatice; după acest strat de spatii limfatice, se vede un strat de celule gigante ; *g''.* o mare celulă gigantă cu nuclei parietali, conţinînd de asemeni grăsime şi pigment;^'', un fragment necrotic de muşchi, înconjurat de celule gigante prin corpi străini; *v,* prelungiri ale acestor celule gigante în straturile profunde, continuîndu-se în canaluri fine ; ţesutul între aceste celule gigante este constituit de celule rotunde mai mari, cu nuclei palizi, precum şi de un ţesut fibros ; pe alocuri găsim aci mici insule de celule (/o) constituite din celule mai mari *(e)* asemănătoare între ele; în acelaşi strat găsim de asemeni numeroase celule gigante, a căror origine din mugurii vasculari este incontestabilă ; acestea conţin de asemeni grăsime şi pigment şi se transformă, evident în parte, în capilare conţinînd globule roşii. într-un strat mai profund, acela al vaselor sanguine, se află în afara prelungirilor protoplasmatice ale vaselor (&), precum şi ale celulelor gigante mai mici fibroblastice încă alte celule gigante care provin desigur din pereţii vaselor mai mari *(bh.* în ţesutul conjunctiv se găsesc şi aci numeroase dîre fibroblastice.**

Fig. 2. – *Fragment de măduvă de soc. îmbibat cu bacili ai tuberculozei, depus în peritoneul unui iepure tînăr timp de 3 săptămîni.* Coloraţie hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

în canalele măduvei au proliferat diferite elemente. Anume : de-a lungul pereţilor găsim celule mai mari *(e)* asemănătoare cu epiteliile peritoneului şi provenind probabil din acesta, detaşîndu-se în parte de pereţi, sub formă de măciuci. în alte locuri putem urmări, plecînd de la acestea, formarea de celule fibroblastice, care se înmulţesc pe alocuri şi umplu spatiile goale. Printre aceste celule se găsesc polinucleare. care cresc uneori., devenind adevărate celule gigante, cu nuclei distribuiţi în coroană *[g).* în alte locuri, se produc formaţiuni semănînd cu celulele gigante, în care se văd mari mase rotunde eozinofile, conţinînd mai mulţi nuclei rotunzi *{fig, r).* Aceste formaţiuni sînt probabil în parte celule în degenerescentă hialină, dar în parte e vorba în realitate de stări de coagulare, cu modificări hialine şi incluziuni nucleare. De fapt găsim şi astfel de fragmente hialine *(h)* fără incluziuni celulare, apoi mase coagulate, granuloase fragmente constituite din fibrină după alteraţiuni hialine ale părţilor periferice ale globulelor roşii, de unde rezultă reţele speciale, hialine, în formă de fagure de miere *(hv)*; printre acestea se văd fragmente mai mici şi mai mari, sticloase. Foarte interesante sînt precipitatele hialine, stufoase, care pleacă din pereţii canalelor (£). în fine. o parte din canale sînt pline cu granulaţiuni rotunde, cenuşii (w). Alte granulaţiuni mai mici, negricioase, se găsesc în celule speciale, de dimensiunea celulelor epiteloide care iau parte de asemeni la tapisarea pereţilor şi prezintă un mic nucleu central, palid. într-o secţiune a canalului, se găsesc mari celule gigante *{gmJ*), pediculate (%) piriforme şi prevăzute la extremitatea lor mare cu numeroşi nuclei mari, cu protoplasma omogenă, roşie palidă, care prezintă către extremitatea mare crăpături în spalier (s). Mijlocul celulei este lipsit de nuclei vii, dar putem recunoaşte acolo un oarecare număr de elemente mai mari, rotunde, cu fragmente nucleare foarte palide şi colorate în roşu *in).* Aceste caractere par să dovedească că aceste celule gigante provin din mase exsudate, omogene, confluente şi din celule distruse.

Fig. 3. — ***Măduva de soc îmbibată cu bacili ai tuberculozei, lăsată patru săptămîni în peritoneu.*** Coloraţie eozină-hematoxilină. Mărit de 600 de ori.

Se recunoaşte aci imigrarea de la un vas mai mare conţinînd sînge, cu pereţii groşi, fibroşi, de unde pleacă mase omogene, în parte piriforme sau sub formă de muguri! Găsim acolo nuclei mai mari, bine coloraţi, care sînt aşszati în parte la periferie. De fapt, aceste mase constituie în parte formaţiuni de tranziţie şi care trebuie să fie sigur considerate ca celule mari. Pe de altă parte e incontestabil că în pereţii vaselor chiar există celule gigante *(s'').* Este foarte interesant de a vedea aci canalele tapisate de un fel de epiteliu plat *(e)* cu nuclei bine coloraţi. în afară de aceasta, mai găsim în car ale fibrină amestecată cu celule palide anucleate (/), mase nucleare *(r),* precum şi mase ca nişte globi, concentrice, eozinofile, formînd în parte o reţea cu nodozităţi *(f)* . in aceste cazuri nu s-au mai putut găsi bacili ai tuberculozei în interiorul măduvei de *mo..*

Fig. 4. — ***Mare celulă gigantă a unui ganglion limfatic tuberculos, in parte cazeijicat.*** Coloraţie hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

Celula gigantă (C) apare ca un trunchi gros, de unde pleacă ramuri. Nucleii sînt situaţi la periferie, ca nişte fascicole foarte întinse în lungime, prezentînd o direcţie de creştere către ramificaţii şi dispuşi în grupe. Protoplasma în partea sa periferică este violetă palid şi mai mult omogenă, prevăzut ici-colo, cu mici vacuole. în centru e granuloasă şi colorată puţin în roşiatic *(cv).* Prelungirile sînt de două feluri : întîi cele care trec în reţeaua limfatică (r) şi altele cu ramificaţii ascuţite, care conţin în parte vacuole sau spaţii goale (p'). în interiorul lor, găsim uneori figuri de diviziune indirectă *(p'').* în interiorul celulelor mai există, în special către centru, resturi cromatice ale nucleilor.

Fig. 6. — ***Celule gigante dintr-un focar pulmonar, tuberculos, scleros.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

Ţesutul scleros (<?c), în care se văd mai mulţi fibroblaşti mari, în măciucă (c'). Pedicul fibros *(t),* cu nuclei dispuşi longitudinal şi transversal, cu muguri de celuJe gigante cu creştere terminală *(s),* cu un corp străin probabil calcificat. colorat în albastru *(ca).*

Fig. 7. — ***Celulă gigantă, în tuberculoza acută a pulmonului.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

în mijlocul unei reţele celulare, găsim un vas tapisat cu endotelii foarte mărite *(e).* Pe lîngă aceasta, găsim aci o celulă gigantă *(G)* cu contururi neregulate şi nuclei alungiţi, ca atinşi de degenerescentă fibroasă, foarte coloraţi, cu centrul spumos. Această celulă este înconjurată de mai multe celule rotunde, mici, în diviziune indirectă *(k).* Aceste figuri de diviziune par să fie în raport cu dezvoltarea şi creşterea celulelor gigante!

Fig. 15. ***Un mugure cu celulă gigantă din preparatul de mai sus.*** Mărit de 400 de ori.

Se recunoaşte aci bine proliferarea epiteliilor alveolare. Alveolele sînt prevăzute cu celule mari, care conţin pigment şi granulaţii cromatice. Ţesutul conjunctiv este bogat în fibroblaşti şi limfocite. Celula gigantă (c) prezintă o figură cariochinetică şi o dispoziţie epitelială a nucleilor situaţi la periferie ; c'', celulă cu protoplasma granuloasă în ţesutul granulos.

Fig. 17. — ***Tuberculoză submiliară la un copil de opt ani.*** Carmin-rubin-hematoxilină. Mărit de 650 de ori.

Bronhie cu celule epiteliale («), înconjurată de un ţesut de granulaţie *(g)*; *v,* o mică venă. în interiorul bronhiei găsim mai întîi celule mari *(cv)* cu protoplasma vacuolară sau spumoasă şi nuclei mici de culoare închisă, apoi celule mici, ovale, şi limfocite, precum şi o mare celulă gigantă *(cB)* cu nuclei mari împrăştiaţi şi nucleoli şi multe! vacuole la periferie, conţinînd-puţin pigment şi bacili ai tuberculozei. Această celulă gigantă este deci complet liberă în lumenul micii bronhii.

PLANŞA II

Fig. 5. — ***Celule gigante dintr-un focar pulmonar, cenuşiu, transparent şi încă suculent, cu început de scleroză.*** Coloraţie hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

Alături de mari elemente fibroblastice (/) şi de celule încă şi mai mari, palide, ovale, cu nuclei alungiţi *(e),* găsim puţin ţesut reticulat, în parte necrotic (m) şi în legătură cu el, celule gigante (c). Acestea sînt situate în interiorul unei cavităţi sinuoase. Ele au un lung pedicul, foarte net, înconjurat de nuclei alungiţi, semănînd cu elementele în proliferare ale micilor vase. Celula gigantă formează prin urmare o umflătură în formă de măciucă, cu pedicul, cu o acumulare de numeroşi nuclei, foarte alungiţi, strînşi, de culoare închisă, la extremitatea opusă a pediculului. Această extremitate e pe cale de proliferare, din ea pleacă numeroase prelungiri protoplasmatice fine. Aci găsim, mai ales la pediculul celulei, alte celule în poziţie transversală, alungite, care, cu celulele dispuse longitudinal, dau impresia unui strat de ţesrt muscular lax şi corespund cu o mică arteră. O altă celulă gigantă se află în interiorul unui spaţiu alungit, preformat. care e tapisat cu celule plate cu nuclei alungiţi. Aci se poate distinge de asemeni un pedicul *(t')* care se continuă cu o umflătură în măciucă, adică celula gigantă. Acumularea de nuclei alungiţi corespunde extremităţii şi creşterii în lungime a mugurelui.

Fig. 8. — ***Dintr-un ganglion limfatic tuberculos, foarte mărit, cu mici tuberculi cenuşii.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

în mijlocul ţesutului reticular *(r)* găsim o celulă gigantă foarte mare, care se poate vedea clar şi cu ochiul liber. Distingem la ea un pedicul, care trece fără îndoiala în lumenul unui vas. Dar vasul *(v)* nu conţine sînge şi este umplut cu o masă omogenă, palidă, vacuolizată care conţine ici-colo leucocite polinucleare. Endoteliile sînt fcarte umflate şi vasul este înconjurat de numeroase celule limfatice mici *(r').* Vasul pare să se continue în interiorul celulei gigante, unde, alături de endotelii- se văd şi numeroase celule alungite şi de culoare închifă care au lrat caracterul celulelor gigante tuberculoase. Aceşti nuclei formează apoi pereţii canalelor ramificate, care constituie tocmai continuarea vasului cu pedicul *(v').* Căpătăm impresia că vasul s-a continuat în interiorul celulei gigante şi a suferit aci o modificare şi o proliferare specială. Celula gigantă însăşi *(C)* formează o prelungire în măciucă a pediculului şi este în legătură cu reţeaua limfatică Aci protoplasma celulară este omogenă şi de culoare mai închisă, pe cînd în centru este palidă, roşiatică şi granuloasă, conţinînd numeroase vacuole *[v)* . Nucleii sînt aşezaţi la periferie corespunzînd în parte endoteliilor mărite *(e'),* fiind foarte alungiţi şi foarte bogaţi în cromatină, prin urmare pe cale de degenerescentă. De la extremitatea rotunjită a celulei, pleacă un mugure cu prelungiri ca nişte ciucuri şi numeroşi nuclei centrali, prin urmare de asemeni o celulă gigantă, mai mică, de tip mai mult fibroblastic (C').

Fig. 9. — ***Celulă gigantă ramificată, într-un ganglion limfatic tuberculos, în raport cu un vas sanguin.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

Se recunoaşte aci un vas conţinînd globule roşii *(v),* din pereţii omogeni ai căruia pleacă prelungiri protoplasmatice ramificate, în parte transformate în mase fibroase, care constituie în parte celule gigante tipice ale lui Langhans, de exemplu în c. Aci se recunoaşte pediculul *(t).* precum şi acumularea de nuclei de tipul nucleilor endoteliali, întreruperile protoplasmatice şi centrul granulos palid roşiatic, cu resturi de nuclei. O altă ramificaţie a vasului trece în reţea şi ia aspectul unei celule gigante mai mici (c), pe cînd o altă prelungire care conţine nuclei foarte mari cu nucleoli mari, ia un caracter mai mult fibros.

Fig. 10. — ***Celulă gigantă din aceeaşi parte.***

Se cunoaşte aci un pedicul *(t).* unde se recunosc bine celulele musculare mărite (n), apoi centrul granulos roşiatic, care se separă printr-o coroană de vacuole de partea protoplasmatică, de o culoare închisă, a celulei, în felul unui sechestru. în *p* este o prelungire groasă a celulei. Nucleii prezintă şi aci o îngrămădire către vîrf şi o alungire şi o acumulare pronunţată de cromantină.

Fig. 11. — ***Prezintă o transformare parţială a unei celule gigante.***

Pediculul acestuia *(t)* este foarte gros şi găsim o cavitate sinuoasă, produsă prin confluenta vacuolelor *(ca),* cu mari nuclei rotunzi. Lîngă pereţi, se găsesc mici pachete de nuclei alungiţi *(n).* Celula limfatică este în raport prin prelungiri cu reţeaua limfatică, în care apar nuclei mari lungi (/) aparţinînd fibroblaştilor. Extremitatea îndreptată către celula gigantă este umflată şi veziculoasă. în celula gigantă însăşi, recunoaştem într-o parte nucleii alungiţi, foarte bogaţi în cromatină, îngrămădiţi, apoi mase protoplasmatice de culoare închisă, cu prelungiri filamentoase (s). Lateral se detaşează de celulă o prelungire cu fibre stufoase. Avem impresia că e vorba aci într-adevăr de o formaţie de fibre conjunctive, cu atît mai mult cu cît aceste celule gigante au fost găsite într-un ganglion limfatic tuberculos, fibros.

Fig. 12. — ***Celulă gigantă în lupus.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

Celula gigantă (c) se găseşte în interiorul unei cavităţi tapisate de endotelii, constituind un vas. Această celulă prezintă tipul Langhans. în interior există formaţiuni strălucitoare, în forma unui salam, colorate roşiatic. La o extremitate se recunosc traiectele fuziforme ale celulelor plecînd din vase ***(s).***

Fig. 13. — ***Celulă gigantă în lupus.*** Hamatoxilină-eozină. Mărit de cîte 600 de ori.

Celulă gigantă (c) cu nuclei periferici, cu protoplasma de culoare mai închisă la periferie şi diverse prelungiri. La mijloc, un focar circumscris, galben-roşiatic granulos (m). Pediculul *(t)* celulei gigante trece într-un vas *(vh* cu endotelii umflate şi apoi într-un capilar subţire *(v).* De la vîrful celulei gigante, se întinde în ţesut o prelungire protoplasmatică *(p).* La periferia celulei gigante se văd celule mai mari, în măciucă, care sînt într-adevăr fibroblaşti măriţi (e)> precum şi o reţea cu celule stelate *(n).*

Fig. 14. — ***Formaţiune de celulă gigantă în morvă.*** Rubin-fenicat. Mărire slabă.

E vorba de un nodul sclerozat al pulmonului şi se recunoaşte bine aci înmugurirea cu celule (a''') ale alveolelor *(a,* a'), înlocuind ţesutul necrotic al pulmonului (/), ale cărui alveole se pot încă recunoaşte (a'').Mugurii se întîlnesc şi izolaţi *(aP^)* sub formă de celule gigante. Ţesutul interstiţial e îngroşat şi în parte prevăzut cu mici noduli de ţesut embrionar («). La periferia unei artere mai mari ***(A),*** se văd spatii limfatice mai dilatate.

Fig. 17. — ***O parte din nodului din pl. IV, fig. 16, mărit de 200 de ori.***

Epiteliu bronhia! proliferat CE*) infiltrat cu leucocite alterate într-un mod aparte ***(E)*** Ţesutul mucoasei e proliferat, mai ales epiteliul alveolelor *(ea)* ; aci găsim celule cu cariochineză şi, în mijlocul unei alveole, o celulă gigantă rotundă, cu nuclei periferici ***(G).*** întrucît aci leucocitele prezintă o cariochineză foarte pronunţată, trebuie să conchidem că celulele gigante s-au dezvoltat aci din epiteliul alveolar

PLANŞA III

Fig. 18. — ***Formaţie de celule gigante într-un fibrosarcom.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 700 de ori.

Aproape de vase cu endoteliul puţin umflat ***(v),*** se văd mici grupe de celule rotunde cu nuclei mari veziculoşi, de asemeni şi fibroblaşti mai mari (/), care conţin în parte mase exsudate roşiatice, concentrice sau striate, strălucitoare, hialine. Recunoaştem aci o creştere remarcabilă şi terminarea marilor fibroblaşti, a căror protoplasma trece direct în fibre conjunctive, colorate în roşu (Z''*). Putem distinge aci, în ţesut, între celulele fuziforme, fibre roşii şi altele cu protoplasma colorată în albastru, cu prelungiri fine. Mai ales celulele cu prelungiri roşii sînt voluminoase şi e sigur că aceste filamente se umflă din loc în loc. Pe alocuri, acestea formează apoi umflături în măciucă *(c),* adevărate celule gigante cu mai mulţi nuclei mari şi nucleoli mai ales acolo unde celulele se termină. îngroşarea însăşi este produsă mai ales de mase concentrice, hialine, colorate în roşu. Acestea au acţionat probabil în felul corpilor străini, asupra mugurilor fibrelor roşii şi au determinat formarea de măciuci cu celule gigante *(k),* celule rotunde în mitoză.

Fig. 19. — ***Mixosarcom cd mamelei.*** Preparat proaspăt, colorat slab cu picrocarmin. Mărit de 300 de ori.

v, un vas de neoformaţiune sau un cordon vascular protoplasmatic cu celule endoteliale la periferie*(e).* în interiorul cordonului găsim formaţiuni foarte palide, semănînd cu globulele roşii, în parte incluse în vacuole *(g).* Pe alocuri, aceste vacuole conflueazâ şi formează un fel de lumen cu contur sinuos. Alături de aceşti corpusculi, găsim alţii mai mici, coloraţi mai închis şi care se schimbă progresiv în pigment brun. Acest cordon vascular emite muguri în diferite locuri, de la care pleacă celule alungite, cu prelungiri lungi, care se transformă într-o reţea formată din celule ramificate. Aceşti muguri mai ales conţin în vacuole globule roşii. Aci are loc de asemeni o proliferare nucleară, cu formarea de celule gigante *(m),* precum şi alte celule gigante mici. cu numeroase prelungiri *(mJ-*). Alături de aceste cordoane vasculare, găsim formaţiuni protoplasmatice mai mari, insule cu dispoziţie periferică a nucleilor, de unde pleacă prelungiri în reţeaua celulară înconjurătoare. în interiorul acestor insule se recunosc din nou globule roşii închise în vacuole şi pigmentul care provine din ele, precum şi globule hialine *(h).* Ca particularitate, mai găsim cavitatea goală astfel produsă, limitată de grămezi de celule, care de partea lumenului sînt omogene şi au o culoare gălbuie. Mai ales aceste părţi gălbui conţin şi vacuole cu globule roşii. Apoi vine nucleul, apoi protoplasma granuloasă cu prelungiri (ca*). Aceste elemente trebuie să fie considerate ca celule angioplastice, în care partea centrală contribuie la formarea pereţilor vasului şi de asemeni la formarea sîngelui. în orice caz, tumoarea dobîndeşte, prin aceste formaţiuni speciale, un caracter special angioblastic.

Fig. 20. — ***O tumoare indicată ca angiosarcom, moale, în parte gelatinoasă, roşiatică sau brună-roşie, a regiunii crurale,*** fără legătură cu osul. Safraniriă. Puţin mărită.

în *v* se găsesc cavităţi conţinînd globule roşii şi se pot distinge în general cavităţi umplute cu o masă omogenă, granuloasă *(h)* şi altele umplute cu globule roşii. Tumoarea e formată din celule fuziforme (/) sau din celule ramificate *(e),* care formează pereţi incompleţi pentru aceste cavităţi, , un mic vas cu endotelii umflate, *g,* o celulă gigantă care aparţine unei reţele fibroblastice. E important să constatăm că aci muguri speciali pleacă şi din vase şi cavităţile sanguine *(s)* şi că aceşti muguri pătrund în vasele înconjurătoare. Ei sînt ocupaţi regulat de o figură cariochinetică foarte bo-

gată, formînd uneori adevărate celule gigante (c), în parte ramificate şi prevăzute cu numeroase mitoze atipice. Se poate susţine că în această tumoare aproape toate mitozele corespund acestor muguri vasculari. In afară de aceasta găsim aci mari formaţiuni protoplasmatice care conţin în loc de mitoze, mase cromatice compacte (c'). S-ar putea numi tumoarea ca fiind corială dar trebuie să remarcăm că aci nu există vilozităţi în cavităţile smguine. şi că mugurii cu celule gigante provin din aceste cavităţi şi proliferează la periferie.

Fig. 21. — ***Metastază pulmonară a unei tumori a tecii iendinoase a coapsei,*** formînd mase în parte albe, galbene, în parte roşii, moi sau pulpoase. Metastazele formează focare moi chistoase şi hemoragice. Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

C este o celulă gigantă în măciucă, cu protoplasma abundentă şi cu numeros* nuclei, în parte confluenţi, şi cu un pedicul ***(t)***; între pedicul şi grămada nucleară» cîteva globule roşii în interiorul vacuolelor. O mică celulă în măciucă conţine o cavitate goală mai mare. cu formaţiuni mult mai mici şi neregulate, semănînd cu globulele roşii. De-a lungul pediculului este o celulă alungită, al cărei nucleu e pe cale de diviziune, constituit dintr-un mare număr de filamente cromatice alungite şi urnplînd celula ***(ck)***; s, celulă sarcomatoasă fuziformă; ***c,*** celulă polinucleară mai mare.

Fig. 22. — ***Sar corn cu celule mari al periostului coapsei.*** Hematoxilină-eozină.

a, alveole ale tumorii; i.tesut interstitial cu granulaţiuni calcare. Alveolele sînt tapisate cu celule foarte polimorfe, de unde pleacă apoi muguri spre interior; ***c,*** celulă alungită cu nuclei mari; c', celule mai mici, ca' epiteliile ; c'', pătură protoplasmatică tapisînd alveolele, cu nuclei mici; c'**, celulă gigantă în formă de mugure plecînd de la peretele alveolar; ***c^,*** celulă gigantă liberă cu nuclei mari şi cu nucleoli; c', celulă gigantă cu figuri complicate de diviziune cromatică şi acromatică; c'', celule semănînd cu epiteliile care umplu alveolele.

Fig. 23. — ***Pereţii unui mic chist sanguin metastatic al pulmonului, provenind dintr-un sarcom angioblastic al coapsei.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 800 de ori.

h, chist sanguin conţinînd globule roşii, precum şi mase mai mari, hialine, eozinofile ***(hi),*** omogene. Din pereţi, care sînt tapisaţi cu celule gigante cu nuclei extrem de mari ***(c),*** muguri celulari proliferează spre interior. Aceştia?sînt de obicei în formă de măciucă, conţin nuclei foarte polimorfi, în parte cu mitoze foarte speciale ***(k).*** Celule mari asemănătoare, cu mitoze neregulate există şi în stare liberă în spaţiile sanguine (fc'). Recunoaştem acolo filamente cromatice şi anse curbe, precum şi filamente de legătură acromatica şi globuli polari. In protoplasma acestor celule mari găsim în vacuole sau libere, formaţiuni roşiatice hialine, asemănătoare cu globulele roşii. Protoplasma e în general spumoasă sau vacuolară. între celulele mari se văd leucocite izolate ***(l).*** în pereţii chistului recunoaştem în afară de marile elemente fibroblastice (6), alte celule maii alungite (c*). în acestea, nucleii sînt adesea împinşi la periferie şi foarte neregulaţi, pe cînd protoplasma e ocupată de globule hialine eozinofile, de dimensiuni neegale, ***c,*** o astfel de celulă cu doi nuclei mari. în /, o cavitate plină cu filamente de fibrină şi tapisată cu mari elemente endoteliale, ale căror părţi îndreptate către lumen trec în reţeaua fibrinoasă.

Fig. 53. — ***Formaţie de celule şi de nuclei într-un osteosarcom al tibiei.*** Coloraţie după Heidenhaim. Mărit de 400 de ori.

Celula gigantă ***G,*** cu numeroase prelungiri, ccnţine în centru o grămadă nucleară în degenerescentă spumoasă (a), precum şi mai mulţi nuclei asemănători, din care unii complet resorbiţi, lasă să se recunoască numai vacuolele rămase ***(v).*** în alte vacuole găsim în parte o reţea fină. în parte filamente terminate prin extremităţi ascuţite, cu puncte nodale ***(b).*** în aceste vacuole şi în alte vacuole ale celulei gigante găsim nuclei mai mici, cu nucleoli mari: celula mai conţine nuclei mari în care se găsesc numeroşi corpusculi semănînd cu ochii păsărilor ***(n).*** în fine recunoaştem în această celulă gigantă, o celulă mai mică în cariochineză ***(K).*** Mai trebuie remarcat ca ceva deosebit, ghemul de filamente granuloase cromatice în i i'.
în jurul celulei gigante se văd diferite; formaţiuni speciale, mase hialine, elemente fibroblastice (/) parţial umflate, cu globuli hialini în protoplasma ***(f),*** apoi diferite celule mari cu nucleu mare, de culoare închisă, fin reticulat ***(Z),*** sau cu nuclei ramificaţi, speciali, cu muguri ***(Z'),*** saucu o diviziune specială în formă de scoici ***(Z^')*** ; în fine mitoze şi celule mari în repaus, cu numeroase prelungiri.

PLANŞA IY

Fig. 16. — ***Nodul morvos al pl aminului unui cal.*** Hematoxilină-eozină. Mărire slabă.

în centru există o bronhie ***(B')*** foarte dilatată, plină cu un dop de puroi (c), ale cărui elemente au perforat bronhia şi constituie nodului morvos. Găsim în acesta noduli_ mai mici (/). şi recunoaştem şi aci alveolele, ale căror epitelii sînt în proliferare şi în mijlocul cărora s-au format celule gigante ***(G).*** Nodului este înconjurat de o zonă hialină de ţesut degenerat şi ele vase dilatate (70.

Fig. 24. — ***Mixosarcom angioplastic al regiunii cervicale.*** Preparat obţinut prin disociere. Mărit de 500 de ori.

r, un mic vas, de unde pleacă diferiţi muguri, formaţi în parte din mase protoplasmatice gălbui în măciucă (p), prezentînd din loc în loc formaţiuni fuziforme cu prelungiri lungi, constituiţi din mase protoplasmatice cu o cavitate şi numeroase prelungiri ***{cv).*** în continuarea acestor muguri, se formează apoi canale speciale., care sînt ocupate parţial de mase hialine ***(v).*** Vasele mai sînt în raport cu formaţiuni protoplasmatice mai mari, în care există globule roşii ***(w).*** Se întîmesc de asemeni, formaţiuni libere asemănătoare. Acestea conţin mase gălbui ***(c),*** altele prezintă numeroase vacuole în care apar mai tîrziu formaţiuni gălbui sau brune, semănînd cu globulele roşii. Din aceste formaţiuni pleacă de asemeni celule fuziforme sau prelungiri protoplasmatice mai mari, care formează reţele şi în punctele nodale ale cărora se întîmesc celule gigante cu numeroşi nuclei, adesea cu mari globule roşii ***(r)*** ; u\ este o formaţiune asemănătoare mai mare ; ***tm*** reprezintă ţesutul mixomatos al tumorii.

Fig. 25. — ***Metastază pulmonară a unui sarcom angioplastic.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

Cv, insulă angioplastică provenind dintr-o celulă mare, a cărui nucleu este împins către periferie, pe cînd protoplasma colorată roşiatic este stratificată la periferie şi formează un fel de membrană, iar restul protoplasmei a devenit un fel de reţea, în care apar formaţiuni eozinofile de dimensiuni inegale. Din această insulă se detaşează în ***b*** un mugure cu celule gigante ; ***k,*** este o celulă mai mare cu mitoză şi conţine într-o vacuolă, un corp mare eozinofil; ***k'*** este o celulă mare rotundă cu mitoză în triaster. Protoplasma conţine vacuole dispuse în rezete în care sînt formaţiuni roşiatice semănînd cu globulele roşii; ***k'',*** cariochineză cu fragmente foarte scurte cromatice la mijloc şi de asemeni vacuole în rozete, cu globule eozinofile; ***k''',*** figură cariochinetică, în aparentă fără corp celular; C, celulă gigantă cu numeroşi nuclei de dimensiuni foarte inegale; C\ o mare celulă foarte neregulată, cu un nucleu; la periferie şi în vacuolele protoplasmei, găsim numeroase elobule eozinofile; C"\ mari mase protoplasmatice cu resturi nucleare în centru şi cu mari vacuole confluente; ***v,*** un vas cu endotelii în proliferare.

Fig. 28. — ***Sarcom cilindromatos al sternului cu metastază pulmonară.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 300 de ori.

A, alveole pulmonarele epiteliu alveolar; ***t,*** epiteliu în proliferare şi deseuamat ***;v*** vase ale tumorii cu pereţi hialini, proliferîud în interiorul alveolelor, încenjurate de im strat epitelial de celule mari; ***k,*** numeroase cariochineze, în parte multipolare (Ar) ; ***r,*** mase protoplasmatice mai mari, cu numereşi nuclei.

Fig. 29. — ***Osteosarcom peritelial al coapsei.*** Safranină-hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

v, venă cu globule roşii şi fibrină; ***ca,*** ţesut interstiţial conţinînd corpusculi călcări' omogeni, în spatiile perivasculare. Aceste cavităţi sînt tapisate cu celule mari cubice sau în măciucă şi cu nucleoli (c). în afară de aceasta, recunoaştem aci mase protoplasmatice care tapisează aceste cavităţi şi conţin şiruri de nuclei, căci corpul celular nu s-a diferenţiat încă (c*). între aceste celule există figuri cariochinetice colorate în roşu. în general cariochinezele sînt detaşate şi libere în lumen. E vorba în parte de forme anormale multipolare.

Se poate vedea clar că masele celulare se ramifică prin înmugurire, prin aceea că formaţiuni cu celule gigante apar la extremităţile rotunjite ale tubilor, adică ale ramificaţiilor (c**', *c^').* Aproape de limita proliferării, apar de asemeni mari celule gigante în lumenul canalelor-, avînd în parte nucleii confluenţi, în parte cu grămezi nucleare la centru (c**). în alte părţi vedem cum mase protoplasmatice mai mari se detaşează din pereţii canalelor şi ajung în interiorul lor (c^); c^*, celulă gigantă cu nuclei mari şi nucleoli foarte mari. Foarte interesantă e aci ramificarea şi creşterea prin muguri cu celule gigante.

Fig. 36. — ***Altă parte reticulară a tumorii.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

I, leucocite polinucleare în interiorul reţelei; ***v,*** un mic vas ; ***c,*** celulă colorată în roşu, omogenă, cu o figură de diviziune în formă de mătănii; ***k,*** celulă gigantă cu o mitoză multipolară, o figură acromatică. în interiorul protoplasmei, granulaţiuni albastre în vacuole.

PLANŞA V

Fig. 26. — ***Sarcom gigantocelular hemoragie.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

v, mic vas avînd pereţii cu celule modificate formaţi din celule fuziforme, în parte cu cariochineze (c): /, globule roşii palide şi de o mărime inegală, mari, în jurul vasului, mai ales în spatiile din jurul celulelor gigante; ***v*,*** foarte mare celulă gigantă. cu numeroşi nuclei, neegal repartizaţi,în parte cu nucleoli. în interiorul acestei celule găsim o cavitate mai mare înconjurată de protoplasma vacuolară ; în cavitate, granulaţiuni palide, roşiatice. Celula gigantă e în raport cu un ţesut reticulat, care conţine celule rotunde mai mari; c*, celule gigante mai mici, cu grămezi de nuclei concentrici în mijloc. în protoplasma găsim numeroase vacuole, care conţin formaţiuni semănînd cu globulele roşii, dar fiind maî roşii.

Fig. 27. — ***Sarcom gigantocelular.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

vas mic foarte dilatat, cu celule endoteliale mărite, conţinînd o mare celulă gigantă (c^-). Aceasta conţine în centru nuclei foarte mari şi cîţiva foarte mici. în protoplasma, numeroşi globuli, mari, eozinofili, ocupînd cea mai mare parte a celulei; ***cf,*** mari celule fuziforme de natură fibrobiastică; ***k,*** e un element mai mare, de asemeni fibroblastic, cu mitoză : C, o celulă gigantă cu mitoză, pe cale de diviziune şi numeroase vacuole cu globule eozinofile de diferite dimensiuni; c', celulă mai mare, cu nuclei dubli, cu protoplasma spumoasă, în parte gălbuie, în parte roşiatică.

Fig. 30. — ***Sarcom cu celule mari.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 800 de ori.

Tumoare de tip alveolar, de consistentă moale, în parte în degenerescentă chistică şi mucoasă, în parte hemoragică, conţine celule foarte mari. în ***a*** recunoaştem alveole cu celule foarte mari, care tapisează pereţii (c**') şi sînt parţial în raport cu ei (c**). Celulele au un nucleu palid foarte umflat, cu nucleoli mari, roşiatici, în afară de aceasta, recunoaştem aci celule cu cariochineză tipică (fc). în interiorul acestor celule în diviziune, protoplasma conţine numeroşi globuli hialini, violeţi, roşii şi albaştri. în alte alveole, se văd chiar cu ochiul liber celule foarte mari, izolate ***(C).***

Acestea conţin, în afară de mitoze multipolare, cu substanţă cromatică relativ în cantitate mică, foarte mari globule roşii sau violete în vacuole. dar şi nuclei mici violeţi sau albaştri în interiorul reţelei protoplasmatice. C' reprezintă o celulă mult mai mare, cu nucleul în repaus *in),* a cărui masă spumoasă conţine numeroase vacuole cu globule violete sau roşii. în protoplasma acestei celule se văd numeroase celule hialine roşii şi roşiatice, precum şi o reţea cu ochiuri' mari, cu noduli albaştri şi roşiatici şi puncte roşii, cu prelungiri în parte radiate.

Fig. 31. — ***Placenta în luna a 6-a.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

în spatiile sanguine ***Iv,*** se văd vilozităti ale corionului cu muguri (&) care sînt în parte pur protoplasmatici, în parte prevăzuţi cu nuclei (&*) sau există ca celule gigante care se detaşează, sau sînt liberi formînd vacuole ***(h^).*** Acestea conţin glicogen sînt înconjurate de o zonă palidă, vacuolară şi sînt în parte ocupate de bastonaşe, fine. în epiteliile corionului găsim cariochineze (fc), în interiorul vilozităţilor sînt vase dilatate cu pereţi subţiri ***(o),*** precum şi vase sanguine ***{v)*** şi celule gigante rotunde ***(C)*** într-o reţea cu ochiuri largi. în vilozităti. recunoaştem grămezi nucleare dense, de culoare închisă, care aparţin sinciţiului (so).

PLANŞA VI

Fig. 33. — ***Tumoare pornind din placentă, inaintînd în profunzimea uterului.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

Ţesut capsular cu leucocite polinucleare (?) Acesta e tapisat cu un fel de epiteliu, format din celule foarte mari (c), pe alocuri celule gigante ***(g*), v,*** vas mic, cu sînge şi leucocite; cu mărirea elementelor pereţilor. Vasul e tapisat de un strat de celule mari spumoase, cubice sau cilindrice. între acestea există elemente speciale, astfel în g'*, mase protoplasmatice conţinînd picături de grăsime, cu grămezi nucleare strînse, analoge cu celulele sinciţiului. Apoi elemente foarte mari, celule gigante, cu nuclei mari. palizi şi confluenţi ***(g).***
între aceste celule gigante, găsim celule tot aşa de mari cu mitoze speciale. în ***k,*** o mitoză simplă cu placă ecuatorială, în fc* , în trifurcatie multidiviziune ; arată o aşezare specială a substanţei cromatice, semănînd cu streptococii.

Fig. 35. — ***Metastază pulmonară a unei tumori placentare a uterului.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 700 de ori.

Tumoarea e formată din mase în formă de măciucă, confluente sau viloase. care prezintă o constituţie foarte variabilă. Mai întîi recunoaştem o substanţă intermediară lichidă care conţine numeroase formaţiuni, mai ales leucocite polinucleare (p£),apoi granulaţii mai mari, roşiatice, hialine; formaţiuni mai mari, net colorate în roşu, omogene, cu nuclei vacuolari speciali ***(ch).*** în aceste spatii se află mase protoplasmatice deosebite care prezintă figuri de diviziune alungite semănînd cu o omidă mătăsoasă sau păroasă şi dispusă neregulat; chiar în protoplasma găsim ici-colo leucocite şi numeroşi corpusculi roşiatici, hialini, care seamănă cu globulele roşii şi care sînt incomplet formaţi. E vorba în realitate de o reţea angioplastică. Formaţiuni asemănătoare dar mai rotunde există în şi î>** . Aci figura cromatică are o mare întindere şi produce o umflare pronunţată a celulei. în 2?***, nucleul e pe cale de diviziune ; e o masă asemănătoare mult mai mare, în care. alături de un rest nuclear ***(r)*** există o figură cromatică semilunară. Aceste figuri diferă în mod esenţial de mitozele obişnuite; ele seamănă cu unele figuri descrise de Arnold în fragmentarea sa indirectă. în orice caz, părţile cromatice sînt mai subţiri, mai neregulate şi mai confuze decît în adevărata mitoză. Celulele pe cale de mitoză sînt de asemeni foarte variabile; *m* arată o astfel de mitoză multipolară, cu figuri acromatice: protoplasma conţine granulaţiuni colorate în albastru, contrar maselor protoplasmatice descrise mai înainte, care conţin corpi roşii; ***m',*** celulă alungită în bipartitie: ***O,*** celulă gigantă, cu protoplasma spumoasă şi nuclei foarte mari, palizi, în parte confluenţi. în /, o parte din nucleii granuloşi este foarte închisă la culoare. Aceste spatii speciale sînt tapisate cu elemente foarte mari, cubice sau polimorfe (c).

Fig. 37. — ***Tumoare placentară a uterului cu metastază; părţi roşiatice pulpoase din aceasta.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 750 de ori.

Aci distingem de asemeni spatii goale ***{H),*** cu conţinut fibrinos şi cu numeroase leucocite cu nuclei fragmentaţi. în aceste spatii goale se văd şi formaţiuni speciale ; ***c*** este o masă ovală, roşiatici, mai mare, cu vacuole rotunde aşezate destul de regulat, conţinînd granulaţiuni violete închis şi inele; c' , formaţiuni analoge, care prezintă în mijloc mici granulaţiuni speciale, violete, cu periferia palidă, formînd un fel de figură nucleară ; c'', formaţiune analogă, cu un nucleu în formă de inel în mijloc; c*'', formaţiuni mai mari, cu nuclei în formă de mătănii şi protoplasma roşie ; ***c^,*** formaţiune hialină cu un corp (nucleu) omogen, violet închis. în aceste spaţii speciale cresc muguri conţinînd ganulatiuni în parte grăsoase şi amintind masele sinciţiului, în parte elemente fibroblastice (/), în parte vilozităti constituite din elemente mari cu nuclei mari, vacuole şi protoplasma spumoasă (<?). Găsim aci diferite forme de mitoză ***[m),*** apoi muguri în măciucă ***(k),*** în care se văd în afară de părţile nucleare cu granulaţiuni mari, mai multe mitoze delicate; ***s,*** formaţiuni protoplasmatice care corespund elementului sinciţiului.

Fig. 54. — ***Ganglion al lui Gasser la un cîine tînăr, turbat, cu celule gigante nervoase.*** Tionină. Mărire slabă.

g, celulă ganglionară normală ; ***g*** mici celule ganglionare de culoare închisă ; ***g'',*** celule ramificate de culoare închisă; (?, mare celulă nervoasă; ***G'*** celulă gigantă mai mică; ***v,*** vas.

Fig. 55. — ***Acelaşi preparat, la o mărire puternică.***

G, celule gigante nervoase ; ***g,*** celule palide; ***g',*** celule ganglionare de culoare închisă; m', mici celule unghiulare granulaţiuni ganglionare; ***m,*** mici celule rotunde metacromatice; ***v,*** venă mică.

PLANŞA VII

Fig. **32.** — ***Mare tumoare difuză a uterului cu producere de metastaze, plecînd de la inserţia placentară.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

Tumoarea consistă în mare parte din celule spumoase poîiforme (c), cu nuclei mari şi nucleoli, care formează grupuri între care se află ţesut în parte fibros, în parte reticulat. în cel din urmă mai ales, găsim numeroase leucocite polinucleare cu nuclei fragmentaţi *ii).* între celulele mari găsim de asemeni cariochineze multipolare *(k),* cu granulaţiuni mari albastre în protoplasma. Aceste figuri dau loc fără îndoială la celule polinucleare **(c*).** în mijlocul tumorii se vede o foarte mare formaţie celulară *(c^* constituită din nenumărate globule de mărime inegală şi inegal colorate, asemănătoare cu globulele roşii. Această masă trebuie să fie considerată ca o celulă foarte mare, căci se vede în *n* un nucleu foarte mare, lobat, care corespunde acestei celule. în interiorul acestei mase au imigrat leucocite şi mai găsim acolo o celulă mare pe cale de proliferare cu granulaţiuni.

Fig. **34.** — ***Sarcom al ţesutului subcutanat al gîtului.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

gz, celule gigante, în parte confluente şi prevăzute cu prelungiri, în parte angioplastice ; ***h,*** formaţiuni hialine gălbui în interiorul acestor celule, în vacuole ; ***gz'*** o formaţiune asemănătoare care trece într-un vas ; ***b,*** vas mic; ***h',*** masă protoplasmatică, cu prelungiri, conţinînd mari granulaţiuni hialine ; /, fibroblaste.

Fig. 40. — ***Melanosarcom provenind dintr-un*** naevus. Safranină. Mărit de 400 de ori.

într-un ţesut fibrosarcomatos (/), conţinînd pe alocuri celule gigante (c), în lungul vaselor se dezvoltă grămezi de celule mai mari, care iau naştere plecînd în parte de la elemente fibroblastice, celule mari fuziforme sau în măciucă, adesea polinucleare, prevăzute de multe ori cu pigment negru şi înmultindu-se prin cariochineză. în alte locuri, în ***v,*** vedem endoteliile micilor vase, a căror proliferare cu numeroase cariochineze, duce la geneza de formaţiuni mari, pigmentare, în formă de măciucă rotunjită. în fine rezultă tromboze în mijlocul vaselor ***(d)*** formate din endotelii proliferate din mase celulare foarte complicate, încapsulate, cu cariochineză ***(ce)*** ; ***v',*** o formaţie liberă cu un spaţiu conţinînd globule de sînge în interior, probabil o secţiune transversală a unui vas în proliferare; ***e,*** spaţiu perivascular, umplut de asemeni de elemente în formă de măciucă şi de celule gigante, produse prin cariochineză.

Fig. **45.** — ***Proliferare neoplazică difuză a ependimului ventriculilor,*** în formă de mase medulare pătrunzînd în creier. Hematoxilină-eozină. Mărit de 600 de ori.

m, resturi ale proliferării nevrogliei; ele sînt înconjurate de o zonă de mase protoplasmatice conţinînd numeroşi nuclei, care sînt dispuşi ca în celulele gigante prin corpi străini (c*). Acestea formează muguri către periferia resturilor de nevroglie. Mai găsim aci mase protoplasmatice deosebite, roşiatice, cu nuclei în formă de măciucă (c), sau cu mase cromatice mari, confluente, dispuse în raze (''`). Formaţiuni analoge conţin globule roşii şi globuli de culoare închisă şi complet omogenă (c'''). între acestea recunoaştem ici-colo celule ale nevrogliei, mărite, cu fibre ***in').*** Cea mai mare parte a tumorii e formată în celule alungite, cu nuclei mari, ovali; protoplasma e în parte fibroasa (/). Alături de acestea, mai găsim încă muguri cu numeroşi nuclei plecînd din micile vase (c), celule gigante mai mici, cu nuclei mari, precum şi mitoze (fe), pe alocuri în pereţii vaselor mici cu endoteliile enorm mărite. în fine recunoaştem aci şi adevărate celule gigante, cu mitoze multipolare *(¥)*; ***v,*** un vas mai mare ; ***v',*** un vas mai mic, conţinînd fibrină şi globule roşii.

Alături de această figură, găsim celule mari, cu mitoze multipolare, ale căror cromozomi prezintă o culoare fie roşie (&), fie albastră (a), fie verde-brună ***(d)*** (pigment).

PLANŞA VIII

Fig. 38 şi 39. Mitoze speciale ale tumorii, aparţinînd figurii **37,** planşa VI.

Fig. 41. — ***Perle epiteliale ale unui cancroid,*** înconjurate de celule gigante. Hematoxilină-eozină. Mărit de 200 de ori.

E, masă celulară cu granulaţiuni cromatice în interiorul perlei epiteliale ; ***V,*** elemente epiteliale ale acesteia. Masa celulară e înconjurată de un spaţiu liber de natură limfatică, în care se întind celule gigante cu nuclei împrăştiaţi. Pe alocuri se văd cum pleacă vase limfatice ***(l)*** din celui3 gigante, sub formă de muguri mari, pentru a se duce la periferia mugurilor epiteiiali ***(RZ).*** Această formaţiune este complet înconjurată de elemente asemănătoare. Pe alocuri se recunoaşte formarea de celule gigante provenite din endotelii, care tapisează vasele dilatate ***(RZ^),*** pe cînd din ţesutul conjunctiv chiar, pleacă muguri polinucleari, reprezentînd celule mai mici, în formă de măciucă ***(RZ^).***

Fig. 42. - ***Epulis.*** Necolorat. Mărit de 400 de ori.

Recunoaştem aci, între celulele fuziforme ***(s)*** şi fibrele conjunctive, numeroase cavităţi, ocupate de celule gigante şi de globule roşii. Nicăieri nu recunoaştem un vas caracteristic dar globulele roşii se afjă în spaţii care sînt tapisate de celule fuziforme, de unde pătrund în interior prelungiri ramificate (s*). în orice caz, la pereţi sînt aplicate pe alocuri celule mai mari, care par să fie endotelii mărite, detaşate ***(e),*** dar de obicei cavitatea e ocupată de o celulă gigantă, în interiorul căreia sînt numeroşi nuclei împrăştiaţi şi vacuole. Acestea confluează şi în interiorul lor pătrund apoi globule roşii ***(gv).*** Uneori apare o celula gigantă mai mică, cu un lumen regulat, ca o secţiune transversală a unui vas (v*). La periferia celulei gigante găsim de asemeni globule roşii în vacuole. Pe alocuri se recunosc vase ***(v)*** foarte dilatate, ale căror pereţi emit apoi celule gigante, cu protoplasma neomogenă, spumoasă sau reticulată, cu contur regulat.

Fig. 43. — ***Rhabdomion al uterului cu degenerescenta fibrelor musculare, cu celule gigante.*** Hematoxilină-eozină. Mărire slabă.

m, stratul muscular profund al uterului; m* stratul muscular superficial, cu elemente musculare mărite; ***scl,*** stratul scleros, cu vase sanguine $i limfatice dilatate, în care pătrunde ţesut în proliferare ***(e)***; s, ţesut submucos, profund, cu inflíltraţie celulară ; ws*, insule cu fibre musculare striate în proliferare şi cu celule gigante; ***a,*** arteră mică» înconjurată de fibre musculare striate, în proliferare celulară; ***(ms)*** proliferare superficială cu vase mici, înconjurate de ţesut de granulaţie ***(v)*** şi de fibre musculare împrăştiate, în parte cu celule gigante (ms**).

Fig. 44. — ***Proliferare de celule musculare ale uterului*** într-un caz de infecţie puerperală. Albastru de metilen-eozină.Mărit de 400 de ori.

m, fibre musculare normale; »t*, fibre musculare mărite; wi**, pregătire pentru diviziunea nucleară; m***, creşterea mai pronunţată a celulei musculare cu îngroşarea protoplasmei şi diviziunea nucleului; m*', fibră musculară cu patru porţiuni nucleare foarte îngroşate printr-o substanţă, în mijlocul celulei, foimînd un fel de celulă gigantă ; *mY,* diviziune a celulelor musculare foarte mărite, fiecare porţiune conţinînd un oarecare număr de fragmente musculare foarte mărite. Aceste porţiuni produc adevărate celule gigante musculare dintre caje unele (i) pătrund în vase ***(v,);*** ***1c.*** celule ale ţesutului conjunctiv.

Fia 46. — ***O parte din rhabdomionul din fig.*** *43,* ***la o mărire mai puternică*** (200). Hematoxilină-eozma.

Ţesutul uterului e mai bogat în elemente conjuctive, pe cînd celulele musculare apar ^ t o s S i d i L î i a t e (m). în spatii mari de natură limfatică, exista aci mai întn celule

iiiSUSpi

în parte mitoze *(O).* Unele din aceste spatii («*) sînt în întregime umplute cu acest fel de în pane mito e l e m e n t e m u s c u l a r e striate, pe cale de proliferare.

PLANŞA IX

Fig. 47. — ***Hipertrofie nodulară şi proliferare intersfițială a ficatului unui copil sifilitic de 4 ani.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 200 de ori.

Formaţie de celule gigante în interiorul unui lobul în proliferare ; /, ţesut conjunctiv în proliferare, în parte sub formă de muguri; *c.* capilare ale căilor biliare ; (5) trabecul hepatic cu diviziune şi diferenţiere a celulelor, astfel că se formează un canal în interiorul lor; ***B,*** vase intralobulare foarte dilatate şi în parte cu hemoragie ; ***G,*** muguri cu celule gigante, provenind net din celulele trabeculelor hepatice alterate ***(b*);*** ***G^,*** celule gigante detaşate, de aceeaşi origine, cu protoplasma granuloasă colorată în roşu şi cu nuclei în parte periferici, în parte centrali.

Fig. 48. — ***Adenocarcinom primitiv difuz al ficatului,*** sub forma unei tumori cu celule gigante. Hematoxilină-eozină. Mărit de 200 de ori.

v, venă care conţine o celulă gigantă. Aceasta prezintă la periferie infiltraţie grăsoasa, în mijloc o aglomerare nucleară de culoare închisă, la periferie nuclei palizi cu nucleoli rotunzi, apoi într-o vacuolă, bastoane roşiatice. Figura reprezintă o nodozitate a tumorii, care provine din acinii normali ai ficatului, înlocuiţi printr-o proliferare activă, astfel că ficatul pare constituit numai dintr-un ţesut cu celule gigante. Se poate vedea în această figură ca şi în precedenta, cum capilarele intralobulare se dilată şi produc cavităţi sanguine ***{v),*** în care alternează mari mase globuloase sau semilunare, granuloase, şi globule roşii. Celulele gigante care formează tumora se dezvoltă din mugurii cu celule gigante (fc) şi pedicul, care pleacă de la capsulă sau din trabeculele celulelor ficatului; apoi protoplasma se umflă în formă de semilună, pe cînd nucleii se înmulţesc şi sînt situaţi ici-colo în celulă, pe cînd protoplasma e ocupată de mici vacuole bine delimitate sau de canale conţinînd mici formaţiuni roşii, hialine.

Din muguri se detaşează apoi celule gigante libere (fc'), care au aceeaşi structură. La alţi muguri cu celule gigante (67') distingem ramificaţii secundare şi muguri de asemeni în formă de celule gigante, unde ramificaţiile prezintă uneori caracterele ramificaţiilor vasculare. în 67 se recunoaşte o mare celulă gigantă, mai diferenţiată.

Distingem la aceasta un pedicul ***(s),*** pe alocuri un fel de membrană sau o celulă plată, cu nucleu plat ***iz).*** Din aceste celule care reprezintă într-adevăr părţi de capilare, pătrund apoi celule fuziforme (/) în interiorul celulelor gigante; la periferie, protoplasma celulei gigante este infiltrată cu grăsime; către centru, devine roşiatică, omogenă, dar conţine aci numeroase mici vacuole sau canale sinuoase (c), care sînt în raport cu un filament roşu şi o reţea, şi prin care o parte din celulă e împărţită în sectoare inegale («). în interiorul vacuolelor şi canalelor găsim globule roşii, hialine, transversale şi filamente de diferite grosimi. Prin comparaţie şi priri originea acestor formaţiuni, e fără îndoială că e vorba de capilare ale căilor biliare în interiorul celulei gigante,

Alte mici celule gigante6**II** nu prezintă nici un fel de diferenţiere, sînt umplute aproape complet cu grămezi celulare strînse, de culoare închisă, confluente şi dau impresia maselor sinciţiului. 6?IIIeste o celulă gigantă. înconjurată de o membrană aproape completă şi la care putem recunoaşte clar două feluri;de nuclei: nuclei palizi situaţi la periferie, cu nucleoli de culoare închisă şi o aglomerare nucleară centrală formată din nuclei mici, de culoare închisă. Aci recunoaştem de asemeni diferenţierea şi detaşarea părţii centrale a protoplasmei de partea periferică, prin care se pregăteşte formarea unei cavităţi.

în acelaşi fel se comportă celula ***G"*** ; pătura periferică a nucleilor pare sa se diferenţieze încă şi mai mult şi, pe alocuri, este dispusă sub formă de şiruri de nuclei alungiţi, ca şi cum s-ar fi format aci un epiteliu cilindric. Aglomerarea nucleară centrala e aci clara şi înconjură în parte o cavitate centrală cu conţinut roşu, hialin, pe cînd în celula sînt răspîndite cavităţi mici. Mai puţin clară e cavitatea centrală în £', dar fără îndoială că e vorba aci de formarea de capilare biliare. Această celulă e interesanta pentru ca partea sa periferică se detaşează de restul celulei.

Fig. 49. — ***Un cancroid al buzei.*** Coloraţie cu picrocarmin. Mărit de 200 de ori.

Se recunoaşte aci o înmugurire specială şi o îmbucare a unor părţi din epiteliu, care ajunge apoi la o proliferare nucleară şi la o formare de vacuole ***(v)*** in celulele îmbucate; *z* este o celulă normală ; *z'* o celulă cu nuclei tineri, mai bine coloraţi; *z* conţine doi nuclei în diviziune indirectă ; z''''mugure nucleat al unei celule epiteliale ; *z* mugure tînăr strangulat, în interiorul unei celule epiteliale mărite, ca mai muiţi nuclei.

PLAKŞA X

Fig. 50. — ***Carcinom al straturilor epiteliale mai profunde, provenind în parte din glandele sebacee.*** Tratat prin picctanină. Coloraţie hematoxilină-eozină. Mărit de 500 de ori.

Se recunoaşte perfect aci originea celulelor gigante, care s-au format în interiorul insulelor canceroase. La periferie se găseşte un strat de celule cilindrice (cc), cu numeroase mitoze (m), dar pe cînd aci mitoza e tipică, ea devine atipică foarte bogată în cromatină şi multipolară ***(gm)*** către centru ; paralel apar aci celule gigante ***(gz)*** sau, în locul lor celule cu nuclei lobaţi într-un mod special sau radiaţi ***[gz').*** De altfel ţesutul e aci colorat în roşu la centru, pe cale de degenerescentă ; nucleii sînt palizi sau au dispărut. Trebuie să mai remarcăm imigrarea numeroaselor leucocite polinucleare ***(l).*** In ***r*** găsim o insulă de celule eozinofile, în care se recunosc de asemeni numeroşi nuclei mici şi vase sanguine.

Fig. 51. — ***Carcinom epitelial al buzei,*** tratat prin pioctanină, colorat prin hematoxilină-eozină şi pe cale de regresiune. Mărit de 1000 de ori.

i, ţesut interstiţial bogat în celule cu nuclei în degenerescentă în parte fibrilară (/). Din acest ţesut, muguri cu celule gigante pătrund în ţesutul epitelial, în parte cu cariochineze (fc). Celulele epiteliale sînt pe cale de proliferare foarte pronunţată; *e,* celulă gigantă normală, cu nucleoli roşii şi albaştri; e*, o celulă gigantă în mitoză multipolară ; *e^-,* mitoză analogă formînd un ghem constituit din nuclei semănînd cu streptococii; *eP^,* celule gigante epiteliale, cu nuclei radiaţi; e'^, celule gigante epiteliale, conţinînd o aglomerare de nuclei strînşi, de culoare închisă, de mărime inegală.

Fig. **52.** — ***Scuir al esofagului.*** Hematoxilină-eozină. Mărit de 300 de ori.

Intre bandele groase conjunctive colorate în roz (/), găsim insule şi şiruri carcinomatoase. Aceste şiruri se caracterizează în general printr-un singur strat de celule cilindrice ***(z),*** cu mitoze interpuse ***(m)*** şi corpusculi îmbucaţi într-un mod special ***(gz).*** Se poate observa că aceste şiruri epiteliale se întind în formă de muguri, prin producerea de mitoze multipolare la extremitatea şirurilor ***(mJ-)*** care duc la formarea de celule gigante sau de muguri cu celule gigante, cu numeroşi nuclei.

Putem spune deci, în teză generală, că fagocitoza nu este nici scopul final, nici cauza formării celulelor gigante, pentru că nu observăm acolo prezenţa de corpi străini de la început şi că, în multe cazuri, ei nu există. Dar vedem acolo alte faz^ mai importante, care nu au nici o legătură cu fagocitoza şi care există de la început, sub forma unei tendinţe la producerea unui proces regenerativ prin muguri vasculari atipici, dînd naştere la celule gigante.

19. Celulele gigante, de ândată ce sînt complet dezvoltate, degenerează de obicei mai devreme sau m.ai tîrziu ; dar am spus deja că toate modificările protoplasmei lor nu pot fi considerate ca fenomene de degenerescentă. în afară de formarea specială de granulaţii şi de globuli, se observă în .celulele gigante cu mare activitate vitală, *alterări progresive ale structurii şi compoziţiei protoplasmei.* Acestea se prezintă adesea cu o diferenţiere normală şi progresivă.

Astfel, am observat în cancer, că cheratinizarea care duce la formarea de perle nu împiedică diviziunea indirectă a nucleilor, că în cîteva cazuri de tuberculoză «cronică, eritrocite, muguri vasculari sau părţi vasoformative au tendinţa isă se producă în interiorul celulelor gigante şi tcă celulele gigante deja formate se pot ramifica prin cariochineză mugurilor cu celule gigante.

Am putut apoi demonstra în tumorile ficatului cu celule gigante că în ele se pot forma chiar capilare hepatice.

In orice caz, toate aceste formaţiuni progresive şi aceste diferenţieri sînt rudimentare. Celulele gigante se prezintă deci şi din acest punct de vedere ca formaţiuni de o vitalitate redusă şi cu o slabă putere de dezvoltare.

ASUPRA NEFRITEI PIRAMIDALE HEMATOGENE

Dr. Babeş afirmase în şedinţa societăţii anatomice din Paris de la 8 August 1900, eu ocazia comunicării d-lui Levaditi asupra leziunilor piramidelor în 'intoxicaţia cu vinilamină, că se observă adesea, la copiii morţi în urma nefritei scarlatlnoase sau difterice şi mai ales în urma unei infecţii streptococice hemoragice, leziuni localizate în piramide. în aceste cazuri, există cînd o tumefacţie considerabilă, o decolare şi un aspect slăninos al piramidelor interesînd mai ales papilele şi care ,rareori atinge baza piramidelor, cînd o localizare a hemoragiilor la nivelul piramidelor ; în s'fîrşit alteori, se constată o stare anemică <şi palidă a papilelor şi a părţii centrale a piramidelor, în timp ce bazele lor ,şi părţile laterale sînt hemoragice. într^unul din cazurile acestea din urmă, am observat tromboze ale arcadelor piramidale ale venei renale.

Dl. Babeş a constatat că această stare a piramidelor nu este datorită numai unei acumulări de cilindri în tubii colectori, dar şi unui proces de degenerescentă şi de descuamare a epiteliului acestea: tubi, precum şi unei leziuni inflamatorii şi pe ailocurea hemoragice, a ţesutului interstiţial al piramidelor. în aceste cazuri este deci vorba de o adevărată nefrită papilară şi piramidală, consecutivă unei infecţii hemoragice foarte acute ; ea prezintă anumite analogii cu localizarea în piramide a anumitor intoxicaţii, ca aceea descrisă de dl. Levaditi.

Cum această localizare a nefritelor hematogene în piramide nu este bine cunoscută, am aprofundat mai multe observaţii în privinţa lor cu toate amănuntele necesare.

în aceste nefrite, datorită unor infecţii acute şi hemoragice, leziunile rinichiului relevează o anumită independenţă între substanţa corticală şi substanţa medulară, independenţă relevată, sau prin leziuni variabile ca formă şi ca intensitate, sau prin localizarea hemoragiilor.

Leziunile se manifestă printr-o tumefacţie, o colorare albicioasă gălbuie şi un aspect slăninos al piramidelor ; acest aspect este atît mai pronunţat, cu cît adesea substanţa corticală îngroşată cenuşiie, gălbuie, presărată de echimoze. în alte cazuri, acestea s localizate în substanţa medulară, mai ales la periferia ei, pe c vîrful piramidelor pirezintă caracterele descrise mai sus.

Aceste localizări diferite se explică în parte, prin dispoziţia temului circulator al rinichiului. în descrierile clasice, ca de pildă ac a d-lui J. Renaut *(Trăite pratique d'histologie),* sistemul circula al rinichiului este împărţit în două zone, corticală şi medulară, b delimitate de unirea piramidelor şi a substanţei corticale, unde observă arcurile arteriale şi bolta reticulară suprapiramidală venoa Arcurile arteriale emit prin eonvexltatea lor artere interiobulare, c se ridică în substanţa «corticală şi dau arterele aferente ale glome Iilor lui Malpighi, din care pleiacă arterele efererite, care sînt de d feluri • acelea care *ies* din glomerulii vecini cu suprafaţa rinichiu se termină prin nişte capilare din care vor lua naştere Stelele Verheyen, pe cînd arterele eferente ale glomerulilor vecini cu s stanţa medulară, coboară în aceasta şi se împrăştie în capilare a ţinînd în consecinţă, substanţei medulare. Din concavitatea arcur arteriale, concavitate îndreptată spre vîriful piramidelor, iau naşt *arterele drepte,* care vor forma un sistem capilar în piramidă.

Toate capilarele substanţei corticale duc spre *venele interiobu* ale căror rădăcinii, în parte, sînt constituite de stelele lui Verhey venele interiobulare se revarsă în concavitatea bolţii venoase su piramidale. Din capilarele piramidelor (unde se termină arterele dre pornesc glomerulii vecini, care se varsă în venele interiobulare, apro de tot de vărsarea lor în bolta venoasă. In consecinţă, după au venele ajung la bolta veno'asă numai din partea convexităţii ei, în t ce în parta ei concavă, nu se termină nici o venă.

După această descriere, ne putem explica cum de se poate existe leziuni diferite în cele două regiuni ale rinichiului ; într-ade tromboze ale venelor drepte vor avea drept consecinţă o conges chiar o hemoragie în piramide, în timp ce circulaţia din subst corticală va putea continua să se facă în mod normal ; leziunile culare din sistemul interiobular vor putea la rîndul lor să prod hemoragii fale substanţei corticale, (substanţa medulară trămiî neatinsă. Totuşi, trebuie de ţinut seama de faptul că datele asupra culaţieii venoase a rinichiului sînt schematizate puţin, deoarece p midele posedă alte căi de evacuare decît venele drepte care se

mină în venele mterlobulare. Astfel, există vinişoarele care se duc în arcadele .caliciului, acelea care se varsă direct în arcada bazinetului, şi în sfîrşit cîteva vinişoare care merg direct in eoncavitatea arcadei suprapiramidale. Aceste căi au fost studiate de dl. Leubostek[1]) pe preparate ale sistemului circulator, obţinute prin coroziune.

Este deci greu de explicat numai prin tromboze ale venelor drepte, leziunile localizate ale piramidelor şi trebuie să facem să intervină şi inegala distribuţie a agentului patogen, favorizată de dispoziţia capilarelor, ţinînd seama de funcţiile diferite ale celor două regiuni ale rinichiului.

Să trecem acum la descrierea leziunilor rinichilor care ne-au sugerat considenaţiunile de mai sus.

Rinichii pe care i-am examinat provin din trei observaţii: în prima, este vorba de un copil care sucombă în urma unei infecţii streptococice heinoragice, survenită în cursul unei scarlatine ; a doua se referă la o femeie care a murit de o infecţie generală cu stafilococi, a cărei poartă de intrare fusese o plagă adîncă la braţ, cu secţionarea arterei humerale ; a treia, la un copil mort în urma unei recidive de scarlatină, survenită în perioada de descuamare.

în *prima,* la autopsie, se găsesc următoarele leziuni: pe amigdale, ulceraţii şi membrane false conţinînd streptococi. Mucoasa traheii şi a marilor bronhii era acoperită cu pete hemoragice avînd dimensiuni de la un cap de ac cu gămălie pînă la aceea a unui bob de mazăre, în plămîni erau focare de bronhopneumonie şi pete hemoragice subpleurale. Inima era flască, gălbuie şi puţin dilatată. Pe perieardul visceral, mici echimoze. Ficatul era moale, flasc, de culoare galbenă. Existau pete hemoragice pe toată mucoasa tubului digestiv. Foliculii închişi . ai intestinului erau hipertrofiaţi. Splina mărită ca volum, difluentă, arăta corpusculii lui Malpighi hipertrofiaţi detaşîndu-se pe un fond roşu. Culturile tuturor organelor au dat streptococi în stare pură. Rinichii aveau un volum mărit, capsula se detaşa cu uşurinţă, descoperind o suprafaţă umedă cenuşie-gălbuie, cu stelele venoase foarte marcate şi icu hemoragii punctiforme pe toată întinderea ei. La secţionare, substanţa corticală îngroşată prezenta un desen mai accentuat, vase injectate şi o presărare hemoragică pe toată întinderea ei, pe un fond cenuşiu-gălbui mai în relief şi umed.

Piramidele erau de un alb slăninos, uniform •, bazele lor rău delimitate, păreau că intră în substanţa corticală roşiatică sub formă

Das Venensystem **der Niere, Virchow's Archiv, 1876 (N.A.).**

de linii palide radiate. Papalele tumefiate erau reliefate în bazinet. I
mucoasa bazinetului erau cîteva hemoragii.

O secţiune a substanţei corticale colorată cu hematoxilina
eozină prezintă la ochiul liber un aspect marmorat, datorit unor pe
roşii pe un fond violaceu şi unor striuri de un violet mai închis, de
lungul vaselor. într-adevăr, la microscop, petele roşii sînt forma
de capilare foarte destinse şi al căror epiteliu este foarte pali
umflat, omogen, cu nuclei puţin coloraţi. în micile vene sînt tro
boze formate în cea mai mare parte de leucocite cu nuclei fragme
taţi. Vasele mai voluminoase sînt înconjurate de un strat dens
ţesut embrionar cu celule mononucleare. Glomerulii au ansele l
capilare umplute cu sînge, care se revarsă cîteodată şi în spaţ
capsular. Celulele endoteliale ale capsulei sînt hipertrofiate. Ţesut
interstiţial este îngroşat şi într-însul se văd în mare număr celu
în proliferare şi celule mononucleare.

Ţesutul interstiţial al piramidelor este umflat, vitros îşi ump
de o reţea albuminoasă, globule roşii mai mult sau mai puţin al
rate, pe alocurea ţesutul interstiţial a devenit embrionar şi chiar fib
blastic, cu vase neoformate ; acest ţesut de neoformaţie invadea
uneori chiar tubii uriniferi. Capilarele dilatate conţin multe leucoc
polinucleare şi celulele endoteliale sînt detaşate, fuziforme şi în pro
ferare. Leucocitele conţin granulaţii de pigment. în ansele lui He
se observă tumefacţia epiteliului, care determină diminuarea lu
nului lor ; cîteodată se văd hematii mai mult sau mai puţin deco
rate şi cilindri hialini. Unele grupe de anse sînt considerabil de di
tate şi conţin alături de globule roşii, un mare număr de leucoc
Ceea ce este mai remarcabil în această regiune, e dilataţia enor
a tubilor colectori, care conţin diferite elemente ; numai rare
aceşti tubi prezintă o formă normală. Epiteliul tumefiat se despri
în interiorul tubilor, sub formă de benzi lungi înfăşurate; în
părţi epiteliul este turtit sau necrozat şi în interiorul acestor tubi
află globule roşii decolorate şi grămezi de granulaţii rotunde
contur foarte regulat (2 μ diametru) care se colorează puternic
hematoxilina. Spre vîrful piramidei, dilatarea tubilor este mai p
nunţată şi tubii conţin leucocite, reţele fibroase, pigment, şi ep
liul este redus la un strat de celule plate. Ţesutul interstiţial este e
matos şi vitros, împrejurul vaselor, există noduli embrionari, forr
de celule mici, de cîteva celule epiteloide, de mononucleare şi
cîteva polinucleare.

Aşadar, aceste leziuni constituie o entitate anatomo-patologică specială şi aspectul alb, particular, al piramidelor, nu poate fi explicat numai prin acumularea cilindrilor în această regiune, aşa cum se credea mai înainte. Nu încape îndoială că o parte a maselor degenerate ce se văd în tubii colectori vin din substanţa corticală; însă totuşi este cert, că sînt multe leziuni produse pe loc, ca descuamaţia epiteliului formînd benzi şi care nu are de loc caracterele epiteliului labirintului, precum şi cilindri foarte voluminoşi, care nu ar fi putut să vină din învelişul rinichiului ; pentru a pleda realitatea procesului local, contribuie şi reacţiunea vaselor, manifestată prin proliferarea endoteliului şi nodulii imflamatori perivasculari. Ceea ce vine din corticală sînt substanţele albuiminoase şi globulele roşii ; decolorarea lor este corespunzătoare coloraţiei palide a piramidei. Putem deci vorbi de o adevărată nefrită a piramidelor, de origine locală şi nu secundară nefritei corticale interstiţiale şi parenehimatoase.

Aceste nefrite ale piramidelor trebuie să joace un rol important în funcţionarea patologică a rinichiului. Trebuie insistat asupra faptului că nu există în tubii colectori celule epiteliale venind din căile superioare. Dacă deci, s-ar găsi în urină mase epiteliale, ele ar proveni din piramide ca şi cilindrii voluminoşi şi masele albuminoase. Abstracţia tubilor determină probabil anuria, ce se observă atunci.

In a doua observaţie există leziuni analoge, însă mai puţin marcate. Rinichii sînt puţin măriţi ca volum, capsula se detaşează destul de uşor şi suprafaţa netedă este brună-cenuşie, cu infecţii venoase şi cîteva hemoragii punctiforme. La secţionare substanţa corticală este îngroşată, cenuşie palid ; o dată cu vasele, cu glomerulii şi părţile bazale ale piramidelor, se vede şi dispoziţia radiată, destul de pronunţată, formată de o iradiaţie de linii albe, mergînd de la vîrf spre baza lor.

La microscop se vede în substanţa corticală că toate capilarele sînt foarte dilatate ,şi umplute ou globule roşii, precum şi canalieulele labirintului, care sînt ca disecate prin aceste capilare. Celulele epiteliale ale unora din tubii contorţi sînt umflate, nucleii lor se colorează greu şi tpe alocuri, protoplasma devenită granuloasă se detaşează şi umple lumenul tubilor.

In piramide se văd mici hemoragii care corespund unor focare de necroză.

Pereţii vaselor sînt alteraţi, nucleii celulelor lor nu se mai colorează şi globulele trec prin aceşti pereţi în ţesutul perivascular.

Ţesutul interstiţial este infiltrat cu o substanţă albuminoasă culată şi astfel spaţiile intercanaliculare se află mărite. Canalicu sînt dilatate, epiteliul lor este detaşat şi umple lumenul. Se văd a şi celulele roşii care au trecut prin pereţii necrozaţi ai canalicule

în acest caz, decolorarea piramidelor este datorită mai ales mului, exsudaţiei aibumkioase, stării vitroase a ţestului intersti precum şi dilatării canaliculelor şi degenerescentei epiteliului lo

Al treilea caz provine dintr-o scarlatină care s-a complica perioada de descuamare cu o hemoragie cu albuminurie şi hemat urmată de anurie.

Rinichiul este puţin tumefiat şi capsula se detaşează cu uşuri Suprafaţa este marmorată şi pe ea se disting părţi roşii pe un cenuşiu-gălbui. La secţionare substanţa corticală este îngroşată, cen gălbui, cu vasele dilatate. în piramide se distinge partea bazală r hemoragică şi partea cenltrală alburie slăninoasă. Mucoasa baz tului este foarte injectată şi în parte hemoragică. Arcadele ven ale caliciului, precum şi acelea ale piramidelor sînt dilatate şi terate prin trombusuri, rigide, marmorate, roşii şi galbene-ocru, rente la pereţii acestor vase. Venele interiobulare şi venele d sînt şi ele obliterate prin trombusuri, care se prelungesc pînă vena renală.

La microscop, substanţa corticală se prezintă cu capilarele dila pline de sîînge, lumenul canaliculelor contorte este cînd liber, umplut cu mase retieulate albuminoase sau granuloase, acestea urmă colorîndu-se cu hematoxilină şi formate în dauna protopla celulelor epiteliale umflate, ai căror nuclei sînt palizi, protopl în parte vacuolară, deşi îşi conservă structura fină. Epiteliul tu lui Henle este în parte descuamat. Glomerulii sînt hiperemiaţi alocuri epiteliul se detaşează. Leziunile cele mai pronunţate se la nivelul venelor interiobulare care sînt înconjurate de un gros, omogen, vitros, care se prelungeşte fără limită în pe însuşi al vasului care şi-a pierdut în parte structura sa şi a nuclei sînt de-abia coloraţi. Lumenul acestor vene este ciilat ocupat de trombusuri omogene sau stratificate, formate din st de leucocite şi de globule roşii.

Leziunile cele mai pronunţate se găsesc în substanţa nucl unde venele mari sînt de asemenea dilatate şi obliterate, iar pe lor, devenit omogen, este în acelaşi timp infiltrat cu globule care pătrund în ţesutul interstiţial. Arterele sînt şi ele obliterat trombusuri hialine vacuolare. Trebuie notat în interiorul arte

grămezi de bacili, care se găsesc mai ales în vecinătatea endarterei. Țesutul interstițial de la baza piramidelor este ocupat de hemoragii, de o infiltrație omogenă vacuolară, pornind din vene. Tubii colectori sînt modificați în sensul că epiteliul, cu toate că își păstrează nucleii, nu mai prezintă protoplasma. în interiorul acestor tubi puțin dilatați se află o substanță hialină, care ia din ce în ce mai mult caracterul unei substanțe reticulate și devine mai abundentă spre vîrful piramidei, unde tubii sînt enorm de dilatați. Țesutul interstițial, hemoragie ia baza piramidelor, devine omogen, foarte rărit la vîrful lor în vecinătatea papilelor. Acest țesut se colorează slab cu hematoxilina și conține vase umplute cu sînge. Tubii al căror epiteliu aproape că a dispărut sînt foarte dilatați și conțin o rețea fibroasă.

Tubii subțiri, al căror epiteliu este descuamat, prezintă cilindri. Venele acestei regiuni au pereții îngroșați și omogeni, și sînt de asemenea obliterate cu trombusuri, în care se disting capilare neoformate.

în rezumat, este vorba aci de o tromboză a venelor, mai ales a celor ale piramidelor, producînd o degenerare a vaselor, hemoragii și mai ales o exsudație fibrinoasă în tubii colectori, cu transformare vitroasă, îngroșarea considerabilă a țesutului interstițial a părții inferioare a piramidelor.

în urma acestor cercetări, nu încape îndoială că afirmația noastră privitoare la o anumită independență a leziunilor corticale și medulare, este fondată. Se cunosc de altfel multe leziuni limitate la substanța medulară în urma leziunilor ascendente, însă se presupunea că leziunile hematogene din cauze generale se localizau mai ales în substanța corticală într-adevăr leziunile substanței corticale se manifestă întotdeauna, văzute cu ochiul liber, prin decolorare, prin schimbări de volum și de structură. în aceste nefrite piramidele sînt de obicei mai hiperemice, însă puțin modificate. Totuși trebuie făcută deosebirea între aceste leziuni și acelea ale anumitor nefrite infecțioase aqute, mai ales hemoragice, în care localizarea nu este așa de bine limitată. Se știe că abcesele, tuberculii, deși au o preferință pentru substanța corticală, se găsesc totuși la limita piramidelor și chiar în piramide. Ceea ce ne-a atras atențiunea este starea papilelor și a părții inferioare a piramidelor, în nefritele acute și hemoragice, care au scăpat celor mai mulți autori sau care a fost interpretată în mod sumar, ca fiind o acumulare de cilindri în tubii colectori. Noi am văzut că această interpretare nu este notificată, mai ales într-a doua observație a noastră, în care este vorba de o infecție generală și în

care leziunile renale sînt puțin pronunțate în substanța corticală, foarte evidente în partea inferioară a piramidelor. Aci, într-ade se constată focare de necroză și hemoragii, o descuamare a epitel tubilor și o infiltrație a țesutului interstițial cu o substanță a minoasă, reticulată, producînd fără îndoială tulburări grave în țiunea rinichilor. Dacă s-ar fi examinat numai substanța corticală, a ține seama de starea piramidelor, ne-am fi putut ușor înșela î privește gravitatea acestor leziuni renale. în primul nostru caz, substanța corticală era presărată cu hemoragii, ea nu arăta la m scop decît leziuni puțin pronunțate, pe cînd în piramidele tume și slăninoase, existau leziuni foarte manifeste.

Aveam a face, într-adevăr, cu o adevărată nefrită pirami inteirstițială, proliferativă, cu o .infiltrare a țesutului interstițial pri rețea fibroasă, și mai ales cu o dilatare enormă a tubilor colec plini de celulele descuamate și proliferate, și de mase granuloa hialine ; nu încape îndoială că această acumulare este datorită p ferării și tumefacției țesutului interstițial, și aceasta din urmă ține îndoială de o stare patologică a vaselor din această regiune.

Această presupunere este confirmată de ultimul caz, în leziunea este localizată aproape exclusiv la piramide. Aci se pr tromboze și ramificări ale venei renale.

Mai ales lucrările lui Buchwald și Lillen[1]) ne-au info asupra consecințelor acestor tromboze. Ei au constatat că lig venei renale produce nu numai leziuni parenchimatoase, dar și n ficări ale țesutului interstițial, ducînd la o atrofie scleroasă a nului, în prima zi a ligaturii se constată hemoragii și o degeneres a parenchimului substanței corticale, însă mai tîrziu (a 6-a zi), stanța corticală pare mai puțin alterată decît piramidele. Acești insistă asupra dilatării tubilor colectori și obstrucția lor prin epiteliale, și ei explică conservarea substanței corticale și mal aceea a glomerulilor, prin comunicațiile ce trebuie să existe vasele glomerulare și acelea ale capsulei renale, pe cînd piram neposedînd căi colaterale, ar fi cele mai afectate. Ne este permis să presupunem că nu numai o tromboză a venei renal și alte tulburări în circulația venoasă ar putea să aibă o infl mai mult sau mai puțin electivă asupra substanței medulare. F altă parte, ar fi greu de explicat această localizare în primele n două cazuri, în care nu era decît o infecție acută fără tromboz

Bucthwald și Litten, *Uber die Struktur veränderungen der Niere Unterbindung ihrer Venen,* **Virchow's Archiv, 1876, voi. 66 (N.A.).**

stază venoasă ; aşa încît trebuie să ne întrebam dacă nu ar trebui presupus atunci o localizare a virusului sau a toxinelor în substanţa medulară, aşa după cum această localizare are loc în intoxicaţia prin vinilamină, precum au arătat experienţele d-lui Levaditi. Este vorba într-adevăr, de leziuni vasculare cu transformarea pereţilor vaselor şi exsudaţia unei substanţe particulare, cu o iritaţie proliferativă asupra epiteliilor tubilor.

Astfel, se poate presupune că în aceste cazuri, există o substanţă avînd o acţiune mai mult sau mai puţin electivă asupra pereţilor vaselor piramidelor.

Oricare ar îi explicaţia faptului, este bine stabilit că în anumite cazuri de infecţie generală acută şi mai ales hemoragică, precum şi în urma trombozelor de natură infecţioasă a venelor rinichiului, leziunea se poate localiza mai ales la nivelul piramidelor. In teză generală, se poate afirma că în aceste cazuri piramidele şi mai ales vîrfurile lor sînt sediul nu numai al unor leziuni pasive, însă şi al unor procese active, inflamatorii şi exsudative, care compromit funcţia organului.

CONCEPŢIUNI NOI ASUPRA IMPORTANŢEI ASOCIAŢIUNILOR MICROBIENE

Pasteur (şi iKo«ch, întemeietorii bacteriologiei, au cr necesar pentru a da o temelie solidă bacteriologiei, să facă abstra de tot ce se întîmplă în jurul infecţiunii şi să stabilească specifici germenilor patogeni, afirmînd invariabilitatea atît morfologică cî biologică a germenului, precum şi că, fiecare boală infecţioasă microbul ei, care explică toate manifestaţiile boalei şi că pe fiecare boală ar fi responsabil cîte un singur microb. Deşi ace ştiinţă, pare solid întemeiată, a venit totuşi timpul de a aban acest punct de vedere exclusiv şi schematic, şi de a studia din co condiţiunile în care microbul variază, consecinţele acestor variaţ precum şi condiţiile care fac ca boalele infecţioase să se mani la diferiţi indivizi în mod diferit; pentru ce acelaşi microb pro manifestaţii de un grad şi de o întindere foarte variată ; trebuie departe să se studieze receptivitatea sau rezistenţa individului influenţează microbul, astfel încît produce la diferiţi indivizi m festaţii deosebite. Aceste studii, lărgind mult concepţia noastră as etiologiei şi manifestărilor boalelor infecţioase, au fost în mare începute şi dezvoltate de mine şi de colaboratorii mei, de multe luptîndu-mă chiar cu întemeietorii bacteriologiei ştiinţifice, care mereu insistau asupra invariabilităţii formei şi manifestaţiu microbului şi asupra specificităţii exclusive a microbului în pr cerea boalelor.

întîia dată s-a impus abandonarea acestui punct de vedere şi schematic, în timpul înjghebării primului tratat de bacteriol publicat de mine în colaborare cu prof. Cornii, în anul Printr-o vastă experienţă asupra microbilor am putut dovedi că

forma, nici activitatea microbilor nu este stabilă şi ca acelaşi microb, după împrejurări, poate produce diferite boale şi poate deveni inofensiv sau din contra, de o virulenţă excesivă ; aşa în diferite boale infecţioase, făcînd un studiu amănunţit asupra invaziunii, localizării sau generalizării unui microb, microbul specific se comportă în diferite cazuri în mod foarte variat. K o c h a căutat să explice acest aspect variat al boalelor prin particularităţile individului bolnav. O singură dată dînsul a găsit pe lîngă bacilul tuberculozei şi un alt microb necu= noscut pînă atunci, despre care credea că poate contribui la oarecare fenomene ale boalei ; şi E h r l1 c h a găsit o dată într-o febră tifoidă un alt microb, care s-a introdus printr-o injecţie făcută bolnavului şi care a influenţat bolnavul, contribuind la manifestările boalei. La aceasta se reduc primele observaţiuni ale unei asociaţii microbiene, pînă la cercetările mele. Erau adică, nişte microbi rari, şi care, din întîmplare, s-au introdus în organism şi au contribuit la fenomenele boalei.

în cercetările mele, care au cuprins deodată cele mai multe boale infecţioase, examinînd întreg organismul bolnavului sau al celor sucombaţi de o anume boală, am găsit că asociaţiunile microbiene nu sînt nişte întîmplări rare, excepţionale, şi că de regulă, infecţiunea şi fenomenele boalei nu sînt produse pînă la sfîrşit de un singur microb ci putem zice că microbul specific se combină aproape întotdeauna cu acţiunea unui alt microb ; am stabilit chiar regulile care prezida aceste asoclaţiuni, care reguli au devenit clasice şi adoptate de toţi bacteriologii şi care astăzi se potrivesc pentru toate asociaţiunile microbiene. Primele constatări ale mele asupra asociaţiunilor microbiene din anii 1883—1890, sînt următoarele :

1. Sînt boale infecţioase care se produc de obicei prin asociaţiunea diferitelor varietăţi ale aceleiaşi specii de microbi ; ca atare, am constatat asociaţiunea bacilului febrei tifoide cu alţi microbi din grupul tifoidelor (paratific etc), asociaţiunea stafilococului auriu şi alb în supuraţii, asociaţiunea bacilului leprei cu acela al difteriei etc.

2. Există boale produse prin asociaţiunea constantă a diferitelor specii de microbi ; astfel, prin asociaţia bacilului tetanosului cu bacilul puroiului, al bacilului difteriei cu streptococi, al bacilului fuziform cu spirocheţi şi streptococi (streptococi şi bacilul tuberculozei, unii microbi anaerobi), pe un teren preparat de obicei prin microbul pojarului. Prin aceste constatări s-a infirmat afirmaţiunea bacteriologilor, că orice boală specifică nu are trebuinţă pentru a se produce, decît de acţiunea unui singur microb.

3. Foarte frecvente sînt asociaţiile produse prin microbi pat
din acelaşi grup, adică de streptococi, stafilococi şi diplococi.

4. Cel mai frecvent tip de asociaţiune microbiană este ace
boalelor generale cu streptococi, anume în septicemii sau în
copiemii, în febra tifoidă, holeră, ciumă, scarlatină, rugeolă şi a
se poate constata că aceste complicaţii agravează boala. Cele
frecvente asociaţiuni, streptococul le formează cu bacilul tu
lozei, pneumococul, pneurnobaeilui, microbul lui Pfeiffer, stafil
precum şi cu alţi microbi.

5. Există asociaţii între microbi inofensivi şi microbi pa
în care microbul inofensiv capătă prin această asociaţie cara
microbilor patogeni.

6. Bacteriile se găsesc adeseori asociate cu paraziţi sup
Tuberculoza cu *aspeigillus,* bacilul dizenteriei cu amibe.

7. Există o asociaţie a altor agenţi etiologici decît bacteriile
diferite protozoare cu viermi ; astfel sînt frecvente asociaţiunile
ritelor varietăţi ale parazitului malariei cu *Filaria sanguinis,* cu
nosoma, asociaţiunea leishmaniei cu tripanosoma etc.

Pe lîngă aceste forme stabilite de noi, prin aprofundarea a
ţiilor microbiene, am reuşit în timpul din urmă să formulez încă
toarele legi generale :

1. Asociaţiunile microbiene nu sînt simple amestecături
plătoare de microbi, nu sînt întîmplări rare, ci sînt aproape o
în cele mai multe boale infecţioase naturale şi regulă gener
toate aceiste boale infecţioase în care boala a deschis porţile
nismului pentru invazia microbilor.

2. Am stabilit de mult pe cale experimentală că asocia
se produc după anumite legi, pe care le-am stabilit printr-o
mentare particulară creată pentru acest scop, ori cultivînd m
diferiţi împreună, pe anume medii de cultură. Se stabileşt
aceste experienţe că sînt microbi care se ajută unii pe alţii
ducerea boalei, pe cînd alţii se împotrivesc acţiunii celuilalt
astfel încît, pe baza acestor constatări, s-a încercat vindecare
mitor boale, ceea ce însă nu a dat rezultate încurajatoare. Ma
rezultate a dat influenţarea microbului patogen prin produse
specifice şi toxice ; neapărat că aceste rezultate se explică
acţiune vaccinală, cu singura deosebire că în aceste cazuri
întrebuinţat produsele aceluiaşi microb, ci a diferitelor mic
nisme, în alte cazuri, din contră, produsele diferiţilor micr
agravat acţiunea primului microb. Am găsit anume produse

biene, care au avut acţiune asupra unui anumit microb, pe cînd alte atare produse microbiene lucrează asupra mai multor grupuri diferite de microbi.

3. Există asociaţiuni între microbi inofensivi, care prin această asociaţiune devin patogeni : astfel am găsit în anghina descoperită de mine, dar numită anghina lui Vincent, o asociaţiune a unor microbi inofensivi ,• asemenea şi în multe gangrene se găsesc microbi care în urma asociaţiunii devin patogeni ,• în alte cazuri aceşti microbi anaerobi capătă, prin acţiunea unui microb patogen, posibilitatea de a pătrunde în organism.

4. Sînt importante mai cu seamă asociaţiunile microbilor cunoscuţi, cu microbii invizibili ; astfel în enterita porcilor microbul reputat pînă atunci' ca acela al boalei, nu este decît asociatul unui microb invizibil.

5. Sînt asociaţiuni între microbi, care ambii produc aceeaşi boală sau o boală asemănătoare, aşa încît în aceste boale s-a considerat de obicei numai unul din microbii asociaţi, descriindu-se de unii că boala ar fi produsă de diferiţi microbi ; astfel microbul enteritei porcilor se găseşte de multe ori asociat cu cel al pneumoenteritei porcilor, încît autorii au descris la această boală cînd unul cînd celălalt din aceşti doi microbi ; într-adevăr însă, nici unul nici celălalt nu sînt microbii enteritelor porcilor, ci un alt microb care este invizibil. Acelaşi lucru se întimplă în cazuri de febră recurentă şi tifus exantematic ; într-o serie de cazuri de tifus exantematic găsindu-se spirocheta Obermayer, aceste cazuri au putut fi considerate ca febră recurentă, atipică.

Şi mai complicate sînt asociaţiunile în gripa spaniolă; am constatat că în 80% din cazuri se găseşte microbul lui Pfelffer, care este reputat a fi agentul gripei ordinare ; în aceste cazuri însă, pulmonul este invadat de un streptococ particular, hemoragie, sau de unul mucogen, care explică cazurile grave ale boalei, dar nici unul nu pare a fi microbul boalei care poate fi microb filtrabil, adică invizibil.

6. Foarte freevtote sînt asociaţiunile de mai mulţi microbi decît de doi şi în această privinţă există o selecţiune a lor, după anumite organe, care au o afinitate pentru anume microbi şi în aceste asociaţiuni ; spre exemplu, într-o febră tifoidă se vor găsi într-o leziune de decubit sau într-o rană un anaerob sau o asociaţiune de atare microbi, în pulmon o asociaţiune a pneumococului cu bacilul febrei tifoide sau cu paratific, în ulcere şi flegmoane streptococul sau stafilococul cu sau fără bacilul tifle, în capsula suprarenală cîteodată toţi aceşti microbi împreună.

7. Factorul etiologic principal este foarte greu de stabilit în diferiţilor microbi, mai uşor este de constatat care este mic care a deschis porţile organismului, microbilor asociaţi ; intrîn 2-lea microb se va localiza aproape de această poartă de intrare. dată se întîmplă contrariul, adică primul microb rămîne localiz poarta de intrare şi al 2-lea microb invadează întregul organism alte cazuri, în fine, arriîndoi microbii rămîn localizaţi sau se ralizează. Unul din ei se localizează apoi de preferinţă în gan sau în capsula suprarenală.

8. Foarte importante sînt asociaţiunile unor microbi ca cauzat redeşteptarea virulenţei unui microb latent, printr-un alt m Am stabilit întîi acest lucru prin tuberculoza ganglionară sub inf unuia sau mai multor microbi asociaţi. Astfel, tuberculoza late ganglionilor mediastinali se deşteaptă sub influenţa streptoc care invadează organismul prin calea deschisă de către bacilul culozei şi făcînd împreună drumul spre pulmon. In pojar, acest este mai complicat, întrucît aci intervine şi al 2-lea microb necu al pojarului aşa încît rolul streptococului rămîne pe planul al Tot astfel se deşteaptă bacilul paratific, frecvent la animale şi o sănătoşi, sub influenţa altor microbi, exaltînd virulenţa micr asociat şi deşteptarea paratifusului, şi de multe ori ivirea epi de paratifus sau de enterită a porcilor.

Am arătat că microbii unor infecţiuni locale se pot gen şi pot forma o a doua localizare, spre exemplu în pulmoni, deşteaptă şi exagerează microbi latenţi, care produc apoi boale şi mortale ; şi multe pneumonii se produc pe această cale.

Deci, în teza generală este foarte probabil că şi alte boale se producă nu numai prin purtători de microbi, dar şi prin alţi m asociaţi care pot deştepta germenul latent al unor epidemii. trebuie presupus că asociaţiunile microbiene nu numai că pre terenul pentru epidemia de difterie, dar şi produc boala î organism purtător de bacili latenţi de difterie. Cred că prin ce amănunţite se va constata acest mod de infecţiune şi de pr de boale şi pentru alte epidemii, căpătînd deci o importanţ în etiologia lor.

10. Am stabilit existenţa epidemiilor în care microbul are un alt rol. Epidemia în aceste cazuri este produsă de un care de obicei nu produce epidemia decît numai în anume jurări, adică fiind de o virulenţă exagerată şi trecînd prin or bolnave şi predispuse. Astfel, în spitale se vede de multe

rănile, într-un serviciu sau sală, la un moment dat se complică cu infecţiuni grave ,• se vorbea în aceste cazuri de un *genius epidemicus,* în alte cazuri de boale interne ; diferitele boale se complică cu diferite fenomene particulare de o gravitate excepţională. Scarlatină devine hemoragică şi mortală, pneumonia devine mortală, diferite enterite devin dizenterice, în anume servicii se înmulţesc în mod epidemic cazurile de febră tifoidă, erizipel, parotidită etc.

Pe cînd deci, la începutul descoperirilor asociaţiunilor microbiene nu am putut constata decît modul diferit, diferitele raporturi intre microbii asociaţi între ei cu organismul, astăzi cercetările noastre au lărgit mult, nu numai cazuistica asociaţiunilor ci legile şi regulile care prezida la ivirea acestor asociaţiuni. S-a constatat anume, rolul important al asociaţiunilor pentru a deştepta germenii latenţi şi pentru a produce epidemii, în care, nu rareori, bacilii asociaţi joacă rolul principal; de mai multe ori, un microb latent sau atenuat al unei epidemii cunoscute, prin microbul asociat, îşi recapătă toată activitatea şi virulenţa, devenind agentul provocator al unei noi epidemii; astfel, pe lingă descoperirea importanţei purtătorilor de microbi, trebuie introdusă în etiologia modernă şi deşteptarea epidemiilor prin acţiunea microbilor asociaţi, care de obicei intră prin porţile deschise ale organismului de microbul specific al unei epidemii şi influenţează microbul devenit latent şi atenuat, pentru a reproduce epidemia, ori prin îmbolnăvirea purtătorului, ori prin exagerarea virulenţei microbului specific slăbit. Un alt progres însemnat în studiul asociaţiunilor este demonstrarea localizării mai multor microbi în diferite părţi ale organismului, răimînînd fiecare cu caracterele sale, pe cînd anumite organe devin sediul unui amestec al tuturor microbilor asociaţi. In fine, reiese din cercetările noastre importanţa produselor microbiene asupra microbilor asociaţi, precum şi exagerarea sau atenuarea microbilor patogeni prin produsele altor microbi asociaţi.

Vor trebui deci revăzute noţiunile noastre fundamentale ale bacteriologiei pentru a da asociaţiunilor microbiene locul care li se cuvine în etiologia şi combaterea boalelor infecţioase şi anume a epidemiilor.

LUCRĂRI ASUPRA PELAGREI*)

ii

TEORIILE EMISE ASUPRA ETIOLOGIEI PELAGREI

1. IPOTEZA MAÎDICĂ

Această ipoteză are ca punct de plecare premize false, anume porumbul constituie hrana aproape exclusivă a populaţiei rurale ca suferă de pelagră şi că porumbul prin conţinutul său sărac în az nu este capabil să satisfacă necesităţile unei nutriţii complete, fi prin aceasta cauza principală, dacă nu unică, a pelagrei.

Dar analiza chimică a porumbului arată că el conţine în medie materii azotate.

Pe de o parte, noi nu cunoaştem prea multe cazuri de pela unde am putea demonstra (arăta) că bolnavul s-a hrănit exclusiv porumb, dar în majoritatea cazurilor, pelagroşii se hrănesc în m parte cu porumb. Un alt fapt indubitabil este că în regiunile u populaţia nu se hrăneşte cu porumb, pelagra nu există ca o bo populară, astfel încît pelagra şi porumbul sînt factori inseparabili ipoteza maidică.

In Europa, zona de cultură a porumbului este cuprinsă între latitudine nord şi 10° longitudine, pînă la 25° longitudine (meridia Paris) şi coincide cu regiunea pelagrei. Această coincidenţă a c tribuit la convingerea majorităţii pelagrologilor că între aceşti factori există o legătură cauzală şi anume : fără porumb nu pelagră.

) Travaux sur la pellagre.

Dar statisticile au stabilit că abia a zecea parte a întinderilor cultivate cu porumb corespund cu întinderea pelagrei. în regiunile unde cultura porumbului nu a existat şi a fost introdusă mai tîrziu, pelagra nu s-a declarat decît cîţiva ani mai tîrziu, după introducerea acestei plante. Acest fapt arată că există încă alţi factori care se adaugă la apariţia bolii.

O altă probă că există o legătură între porumb şi pelagră e faptul că diferite anchete făcute în acest sens au arătat că există sate în mijlocul regiunilor pelagroase care sînt indemne de această boală şi unde, din diferite cauze, porumbul nu este consumat.

La Jilava, dr. Popescu şi Neagoe nu au găsit pelagră, dar au constatat în acelaşi timp că populaţia nu mănîncă porumb, ci pline, brînză şi lapte. Acelaşi fapt a fost constatat într-un sat din jud. Suceava, înconjurat de comune unde bîntuie pelagra, şi locuit de oameni castraţi[1]), care nu mănîncă porumb.

Lombroso menţionează de asemeni un sat din Friul, care este situat într-o regiune pelagroasă, şi unde nu se găseşte pelagră; în acel sat nu se mănîncă porumb, ci peşte.

în ipoteza maidică, este greşit să afirmăm că porumbul n-ar fi o hrană completă şi că o alimentare exclusivă cu acest aliment ar constitui un dezastru fiziologic a cărui urmare ar fi pelagra.

Iată compoziţia medie la 100 a porumbului, în urma analizelor făcute de către V. Buţureanu în 1897 :

apă	grăsimi	hidrocaibonate	celuloză	săruii minerale
12%	6,50%	70%	1,60%	1,80%

în afară de aceasta, nu există ţăran care să se hrănească numai cu mămăligă ; cel mai sărac mănîncă peşte sărat, fasole, puţină grăsime şi totdeauna ceapă sau castraveţi proaspeţi sau muraţi.

Ţăranul italian mănîncă de asemeni pîine, macaroane, şi adesea mai multă carne decît ţăranul nostru.

Este deci evident că pelagra nu poate fi datorită unei hrane exclusive cu porumb, căci nimeni nu poate trăi numai din acest aliment.

Dar totuşi, dacă cineva s-ar hrăni numai cu porumb, nu ar fi mai prost hrănit decît cel ce nu mănîncă decît cartofi, aşa cum fac mulţi ţărani din Slavonia. Aceştia sînt în condiţii de subnutriţie, căci cartofii constituie un aliment mult inferior porumbului şi totuşi acei ce se hrănesc cu cartofi nu fac pelagră.

[1]) **Sectă religioasă care *se* castrează după primul copil (N. R.).**

Porumbul este într-adevăr o cereală nutritivă superioară alto
cu excepţia secarei, care conţine mai mult azot. Porumbul depăşe
în grăsimi toate celelalte graminee ; digestibilitatea sa este de a
meni superioară, datorită substanţelor albuminoase pe care le conţi

Faptul că toate animalele hrănite cu porumb se îngraşă ne ar
că el nu poate fi un aliment inferior.

Din cele arătate pînă aici, rezultă că, dacă există în adevăr
raport între porumb şi pelagră, acesta nu poate fi datorit insu
cienţei azotului în porumb, ci unei cu totul alte cauze.

Sînt încă alte posibilităţi : 1) fie că porumbul, în aparenţă
nătos, conţine ceva care poate deveni nociv la un moment dat or
nismului, 2) fie că porumbul stricat, avariat, produce singur bo
3) sau lipseşte porumbului o substanţă indispensabilă nutriţiei, ce
a putut fi decelată pînă în prezent şi în sfîrşit, 4) porumbul mai m
sau mai puţin avariat, chiar dacă este sănătos în aparenţă, po
sensibiliza organismul într-un fel cu totul special, ce se manifestă
cele din urmă prin simptomele pelagrei.

în ceea ce priveşte prima ipoteză, vom vedea că există anur
indicaţii, care vin în sprijinul unei asemenea posibilităţi (a se ve
teoria fermentaţiei şi cea a lui Umnusj ; cît despre a doua teo
probele par a fi multiple (a se vedea ipoteza zeitoxică), în timp
a treia ipoteză se sprijină mai mult pe analogii cu avitaminozele.

Faptul că numeroase anchete făcute în ţările unde bîntuie
lagra au arătat că ea există mai ales în regiunile unde porum
este cules înaintea coacerii, sau unde este prost conservat (în lo
umede), sprijină ipoteza intoxicaţiei prin porumb alterat.

Este totuşi greu să decidem care din aceste ipoteze este ade
rată, dat fiind marea dificultate de a deosebi un porumb adev
sănătos, de un porumb în aparenţă sănătos.

Pelizzi afirmă că însuşi porumbul în aparenţă sănătos
ţine multe microorganisme şi că extractele apoase injectate ani
lelor produc fenomene mai mult sau mai puţin analoge pelagrei.

V. Babeş, cultivînd diferite microorganisme din porumbul
aparenţă sănătos, nu a putut provoca cu aceste culturi nici o rea
de specificitate. El bănuieşte că ar fi vorba poate de acţiunea
menţilor produşi în anumite faze ale dezvoltării acestor micr
Recent s-au stabilit alte fapte, care par să susţină această ipoteză

La om, după forma sub care porumbul este consumat, s-a cons
o pierdere de azot ingerat de 20% (Malfalli), pînă la
(Giaxa) şi chiar 44,8% (Brogiioni). Alimentaţia prin mămă

dă o pierdere de 24%, iar cea prin paste maidice, o pierdere numai de 10% (Benome, Iacoangeli).

Consumînd în acelaşi timp mămăligă şi puţină brînză, pierderea se reduce la 7,8% (Malfalli) şi adăugîndu-i puţină carne, asimilaţia azotului devine aproape completă (Albertoni). în linie generală, plinea este mai bine asimilată decît mămăliga.

Afirmaţiile lui Atanasiu şi Niţeseu, că porumbul vechi este mai bine asimilat decît cel nou, sînt pasibile de critici serioase. Mai întîi, experienţele acestor autori nu ţin seamă nici de felul de preparare al porumbului, nici de utilizarea aminoacizilor săi. în afară de aceasta, experienţele au fost făcute pe un număr prea mic de animale şi diferenţele sînt prea puţin sensibile pentru a se putea trage concluzii. Aceste diferenţe sînt aşa de minime, încît ele pot proveni din calitatea şi specia porumbului întrebuinţat şi din starea anterioară a animalelor de experienţă.

Astfel, diferenţa de greutate a animalelor hrănite cu porumb vechi şi a celor hrănite cu porumb proaspăt, este cîteodată minimă. O gîscă hrănită cu porumb nou a cîştigat într-o lună 195 g, în timp ce o alta, care a avut o aceeaşi greutate iniţială, hrănită cu porumb mai vechi, a cîştigat 201 g. Diferenţa ar fi de 6 g. Un cocoş, hrănit cu porumb proaspăt, a cîştigat 148 g, un altul hrănit cu porumb vechi de un an, a cîştigat 152 g; este deci o diferenţă de numai 4 g.

Luînd rezultatul global al experienţelor: făcute pe 3 cocoşi, 3 gîşte şi pe şoareci, găsim o diferenţă puţin mai mare, dar este clar că aceste experienţe sînt cu totul insuficiente, pentru a trage concluzii.

Această mică diferenţă poate fi explicată prin starea anterioară a animalelor folosite, precum şi prin calitatea, felul de conservare şi umiditatea porumbului întrebuinţat. Dacă într-o altă serie de experienţe, se întrebuinţează un porumb vechi dar recoltat înaintea coacerii sau chiar porumb stricat, iar pe de altă parte un porumb nou, dar copt, de bună calitate şi bine uscat, vom găsi desigur un rezultat contrariu; tot aşa, dacă animalele hrănite cu un porumb vechi sînt slabe sau bolnave, ele vor asimila mai rău şi vor cîştiga mai puţin în greutate, decît animalele hrănite cu porumb nou. Numai repetînd aceste cercetări pe scară întinsă, se pot evita mari erori de interpretare.

Petrov presupune — bazat pe analizele făcute pe porumbul cultivat într-o regiune fără calcar din Bulgaria — că acest porumb este degenerat şi devine patogen. într-adevăr analizele au arătat că

conţinutul său în azot şi în acid fosforic este inferior porumb
normal.

Autorul crede să fi găsit astfel un argument în favoarea t
zeiste, cu restricţia că porumbul este un aliment insuficient, nu
atunci cînd este cultivat într-un teren slab sau total lipsit de ca

Se poate admite că o lipsă în compoziţia fosforică a porumb
cultivat în asemenea condiţii poate determina o subnutriţie a c
lelor nervoase, dar a, crea din aceasta o teorie pentru a exp
geneza tulburărilor nervoase la pelagroşi este un lucru prea îndrăs

Menţionăm afirmaţiile lui Alessandrini, pentru a a
ce inexactitudini se pot aduce în pelagră. în urma unei lungi călă
în toate regiunile pelagroase ale Italiei, autorul ajunge la concl
că porumbul nu joacă rol în etiologia pelagrei şi pentru a spr
ideea sa, citează cazurile următoare :

„Cunoaştem numeroase cazuri de pelagră care s-au manif
la persoane ce n-au mîncat niciodată porumb". Această afirmaţie
poate fi probată decît prin cîteva observaţii izolate, care probabi
raportează la cazurile de pseudopelagră sau la cazurile unde porun
a fost consumat cu mult timp înaintea declanşării boalei. Ar tr
pentru o asemenea probă, întinse cercetări statistice foarte docu
tate. Dar tocmai astfel de statistici foarte numeroase probează
trariul.

,,Din contra, sînt întinse regiuni unde locuitorii se hrănesc e
siv cu porumb şi totuşi pelagra este un lucru necunoscut". A
fapt nu dovedeşte nimic în ceea ce priveşte raportul pelagrei
porumbul avariat ; el arată numai că porumbul sănătos nu este
grogen şi că în afara porumbului trebuie să existe încă o pred
ziţie şi o sensibilizare pentru ca boala să se manifeste.

,,Există în aceeaşi provincie zone absolut lipsite de pelagr
altele, chiar limitrofe, care sînt contaminate de pelagră, cu toat
locuitorii din ambele zone trăiesc în aceleaşi condiţii alime
igienice şi economice". Acestor obiecţiuni, noi am răspuns mai

„Se întîmplă foarte rar, ca mai mult de 1—2 cazuri de pe
să apară în aceeaşi familie, cu toate că toţi membrii acelei fa
trăiesc în condiţii similare de alimentaţie, igienă, dietetice şi
ditare".

„Toate măsurile profilactice şi terapeutice care au fost
pentru combaterea acestui flagel au dat rezultate cu totul
semnate".

Această afirmaţie este în contradicţie cu toate experienţele şi statisticile oficiale ; toată lumea ştie că Italia a combătut cu succes acest flagel, prin împiedicarea consumării porumbului avariat.

„Importarea porumbului din alte ţări n-are nici o influenţă asupra creşterii sau descreşterii pelagrei".

Din contra, este evident şi constatat de către noi în Romînia, că porumbul avariat importat are un efect dezastruos.

„Pelagra persistă chiar după ce s-a eliminat porumbul din alimentaţie şi ea continuă să se menţină ani îndelungaţi". Acest fapt dovedeşte numai că sensibilitatea maidică poate persista ani de-a rîndul.

Autorul este convins că apa joacă rolul principal în pelagră, în orice caz un rol mal important decît porumbul. Nici un singur pelagrolog serios nu a încriminat apa în etiologia pelagrei, în timp ce Sambon presupune că tocmai apa curentă este necesară pentru ca pelagra să se manifeste ; Alessandrini socoteşte că apa stagnantă şi bogată în silicaţi, precum şi anumite nematode ale apei, sînt cauza pelagrei. Nici Sambon şi nici Alessandrini nu aduc nici o probă serioasă în sprijinul afirmaţiilor lor, în timp ce faptul singur că pelagra este legată de cultura porumbului face să cadă cele două ipoteze.

2. IPOTEZE TOXICE

a) Ipoteza zeitoxică

Ipoteza zeitoxică, cea mai populară din toate, a plecat din Italia şi s-a răspîndit, fiind magistral susţinută de către Lombroso.

In jurul acestei ipoteze a gravitat pelagrologia, timp de mai mulţi zeci de ani.

Nu este nici o îndoială că porumbul avariat constituie un aliment care poate, în anumite condiţii, să aibă efecte nocive asupra organismului.

Toţi pelagrologii sînt într-adevăr de acord asupra acestui punct, că pelagra este intim legată cu porumbul avariat şi anchetele asupra acestui subiect par să demonstreze că în marea majoritate a cazurilor, peiagroşii mărturisesc într-adevăr a fi consumat porumb avariat. Dar, cum anchetele noastre nu s-au mărginit la pelagroşi, ci s-au întins şi asupra indivizilor sănătoşi din aceleaşi localităţi, s-a putut constata că aceştia din urmă au consumat acelaşi porumb ca şi peiagroşii.

De mai mult de 35 ani de cînd ne ocupăm de studiul porumb
avariat, am constatat că gradul de stricăciune al porumbului nu
direct proporţional cu gradul său de toxicitate.

E tot atît de sigur că un porumb foarte toxic poate să nu
voace animalelor fenomene analoge tulburărilor patologice ale p
grei şi că din contra, un porumb puţin avariat în aparenţă, poate
declanşeze adesea naşterea tulburărilor foarte serioase în organis
animal, amintind mai mult sau mai puţin tulburările pelagrei (
vedea studiul toxicologic al porumbului avariat).

E foarte probabil că porumbul cules înaintea coacerii sau p
conservat poate la un moment dat să devină nociv sănătăţii,
aceasta nu este o proprietate strictă a porumbului, ci o propri
a tuturor alimentelor crude conservate timp îndelungat şi în con
favorabile dezvoltării microorganismelor de toate felurile, care
produce substanţe toxice.

E sigur că porumbul avariat este un aliment mult mai p
nutritiv decît porumbul sănătos. Se vede de exemplu, din anal
lui Urbeanu, că poruiţibul sănătos conţine în medie: apă 14,
azot 8,28%, hidrocarbonate 64,18%; porumbul avariat conţine:
20,40%, azot 6,66, hidrocarbonate 48,93%.

Dacă mai adăugăm că porumbul avariat nu este consumat
de populaţia săracă de la ţară, care nu are mijloace pentru
procura alimente mai bune, vom înţelege uşor din ce cauză pe
coincide foarte adesea cu mizeria şi că nu o întîlnim decît ra
casele relativ înstărite.

Nu este deci necesar să acuzăm porumbul de a fi un al
inferior, căci el nu produce mizeria, dar mizeria împinge la c
marea porumbului avariat, şi de aci la pelagră.

în plus, toate bolile datorite porumbului avariat nu sînt pel
precum toate diareele nu sînt diaree pelagroase.

Este de dorit totuşi, să se demonstreze prin experienţe neînc
nice că porumbul avariat poate produce totalitatea fenome
patologice ale pelagrei ; în consecinţă afirmînd că această prob
a fost încă adusă, partizanii teoriei zeitoxice nu au dreptul să
să li se admită orbeşte teoria lor. Pînă atunci, orice încercare p
a găsi în altă parte adevărata cauză a pelagrei este justificată.

După ce am studiat timp îndelungat porumbul în diferitele
de avarie, după ce am provocat artificial o întreagă gamă de
atît porumbului în aparenţă sănătos, cît şi porumbului stricat, n
am reuşit niciodată să producem alt lucru, decît substanţe toxi

se pot obţine de asemeni prin alterarea altor graminee ; de aceea, noi păstrăm oarecare rezerve asupra teoriei zeitoxice.

Examenul anatomo-patologic al animalelor moarte în urma injecţiilor de extract obţinut de noi arată că toxinele care au provocat moartea nu produc totdeauna aceleaşi leziuni patognomonice şi nu interesează totdeauna acelaşi organ.

In majoritatea cazurilor, aceste toxine lezează intestinul şi anexele ; se observă adesea leziuni cutanate sau hemoragii cerebrele. Fenomenele patologice produse In urma intoxicaţiilor diferă mult nu numai ca intensitate a tulburărilor, dar şi ca formă.

Diferitele animale de laborator prezintă o sensibilitate aparte faţă de acelaşi extract toxic. Se observă foarte adesea căderea părului şi cîteodată un fel de eritem. S-au observat de asemeni convulsii, mărirea reflexelor, contracturi şi mai ales paralizia membrelor posterioare (a se vedea patologia experimentală).

în afară de cazurile descrise de A n t o n i u, care pretinde să fi provocat pelagra la 3 persoane hrănite cu extracte toxice de porumb avariat şi în acelaşi timp cu pîine, brînză etc, nu s-a reprodus niciodată boala experimentală pe om sau pe animale de laborator, prin injecţii de extracte obţinute din porumb avariat, chiar din acel porumb al regiunilor pelagroase.

Acest insucces totuşi, nu poate să zdruncine teoria maiditoxică. Noi, de altfel, nu ne-am aşteptat niciodată la alte rezultate căci, dacă aceste extracte toxice de porumb avariat ar fi putut într-adevăr să provoace pelagra, le-am fi observat de mult timp la animalele domestice hrănite exclusiv cu porumb stricat. în timpul din urmă, unii autori ar fi observat pelagra la animalele mari cornute (S a m b o n) \ acelaşi lucru ne-a fost afirmat de cîţiva veterani ; dar nu ni s-au dat probele ştiinţifice în sprijinul acestei afirmaţii.

La păsările hrănite cu orez, s-a constatat beri-beri, dar pasărea hrănită cu porumb stricat nu face pelagră, cu toate că aceste două boli prezintă multe analogii.

S-ar putea foarte bine ca pelagra să nu existe la animale şi datorită acestui fapt noi am obţinut rezultate care au fost cu totul negative.

Experienţele pe maimuţe ar da poate rezultate pozitive, cu toate că afirmaţia eîtorva autori de a fi obţinut pelagra pe maimuţă trebuie să fie supusă verificării.

Argumentele invocate de către partizanii teoriei zeitoxice sînt bazate mai mult pe statistici din care rezultă că aproape toţi pelagroşii s-au hrănit cu porumb stricat şi că pelagra este mai frecventă

în regiunile unde din cauza anomaliilor climaterice, porumbul n putut fi cules copt şi unde porumbul chiar copt sau făina de poru nu a putut fi păstrată la adăpost de umiditate, fapt ce ar crea c diţiuni favorabile dezvoltării microorganismelor.

Pelagra, în anumite regiuni ale Italiei (Padova), unde măsu profilactice sînt luate ca bază a acestei teorii, arată o amelio importantă. Astfel, la Campo San-Piero, unde acum 20 de ani e 15—20% pelagroşi, nu se mai găsesc astăzi decît 15—20‰.

Totuşi, aceste fapte izolate nu sînt suficiente pentru a excl alţi factori, care au contribuit să se obţină rezultate asemănătoar

Vom da mai jos un rezumat al conţinutului celor mai interes capitole ale unei lucrări a lui P i s e n t i, pentru a da cititor posibilitatea de a-şi forma el însuşi o opinie asupra ideilor în sînt concepute polemicile contra teoriei zeitoxice.

în capitolul *Comisiuni pelagrologice,* autorul încearcă să der streze insuficienţa comisiunilor pelagrologice regionale, care au lu în sensul ideilor preconcepute.

Cînd s-au urmărit teoriile lombrosiene, atenţiunea întregii era fixată asupra înlocuirii porumbului printr-o altă hrană (cur obişnuia în pelagrozerii). Alte dăţi, comisiunea nefiind convinsă porumbul era cauza exclusivă a pelagrei, şi-a îndreptat atenţia as unui alt regim mai substanţial.

Deci, măsurile luate de comisiuni nefiind egale, este cu neput să ne orientăm în mod just asupra eficacităţii mijloacelor de l contra pelagrei.

Este de la sine înţeles că pelagroşii nu s-au simţit prost cu regim variat, în orice caz ei s-au simţit mai bine decît cu reg ţăranilor sănătoşi, care este destul de primitiv. Deci, diferitele mente erau în favoarea şi în interesul celor ce sufereau.

Era fără îndoială o operă umanitară, dar care nu are nimic face cu terapeutica pelagrei.

P i s e n t i afirmă că pentru comisiuni, fenomenele patol ale pelagrei nu sînt suficiente pentru a caracteriza boala ; esenţ este de a constata dacă bolnavul a mîncat sau nu porumb. celelalte cazuri, în care bolnavul nu a mîncat porumb şi este t declarat ca fiind atins de boală, nu sînt cazuri de pelagră c pseudopelagră, boala în aceste cazuri provenind dintr-o intoxi datorită băuturilor alcoolice, obţinute din distilarea porun degradat.

în capitolul al 3-lea, autorul îşi exprimă rezerva sa asupra admiterii autenticităţii datelor statistice, care tind să ne arate că pelagra este în descreştere. După el, posibilitatea de a constata completa vindecare la aşa-zişii vindecaţi de pelagră nu există, fiindcă boala dispare şi reapare de multiple ori la acelaşi individ. El citează constatarea lui V. Babeş, comunicată la Academia Romînă, în care se pune printre altele: Majoritatea bolnavilor atinşi de o formă uşoară de pelagră muncesc, se vindecă temporar sau definitiv, recad în maladie şi mult mai tîrziu, după cîţiva ani, numai o parte din aceste cazuri de pelagră sînt descoperite la spital.

în astfel de condiţii, avem noi oare dreptul, se întreabă Pisenti, să afirmăm că pelagra este în descreştere, cînd nimeni încă nu cunoaşte criteriul vindecării pelagrei?

Autorul îşi exprimă neîncrederea în eficacitatea legii italiene din 1902, încercînd să dovedească prin cifre că, cu toate că legea amintită este aplicată de mai mulţi ani, nu se poate totuşi constata nici o uşoară descreştere a bolii, astfel încît însăşi prof. Sanarelli, care şi-a exprimat încrederea în această lege în momentul cînd ea a fost votată, a trebuit să recunoască în cele din urmă, bazat pe rezultatele obţinute, insuficienţa ei. Tot ce s-a putut obţine, de la votarea şi aplicarea acestei legi, este o descreştere a mortalităţii, dar nicidecum o descreştere a apariţiei pelagrei, nici în formele grave şi nici în formele benigne.

Autorul crede că teoria zeitoxică nu este decît slab confirmată de experienţele de laborator.

Autorul mai citează opiniile exprimate de unii pelagrologi, de unde, după el, reiese puţina încredere ce o au aceşti autori în ipoteza zeitoxică.

Pisenti ne aminteşte o afirmaţie a lui Gosio cu privire la acest subiect şi anume : „experienţele de laborator nu ne-au dat fapte de ajuns de evidente, pentru a demonstra incontestabil că există o conexiune între produsele extrase din porumbul alterat şi pelagră".

Ceni spune că problema patogenetică rămîne nerezolvată dacă pelagra poate fi identificată cu un proces de intoxicaţie maidică.

Pisenti afirmă de asemeni că dispariţia pelagrei în Franţa după înlocuirea culturii de porumb nu pledează în favoarea ipotezei toximaidice, aşa cum s-ar crede cu uşurinţă.

în Landes — această regiune fiind una din cele mai nesănătoase ale Franţei — pelagra ca şi malaria, erau foarte răspîndite. Nu este o coincidenţă dintre pelagră şi cultura de porumb care este un factor

principal, ci un complex de diferiţi factori care au determinat o sta
bolnăvicioasă a populaţiei. Măsurile luate în scopul asanării regiu
au adus o mare ameliorare stării de igienă (prin secarea lacurilor)
au avut ca efect dispariţia nu numai a paludismului — ceea ce a f
de altfel singurul .scop urmărit — ci şi stingerea treptată a pelagr

După acest autor, în Franţa teoria zeitoxică nu a prins ni
odată rădăcini, căci francezii n-au înlocuit niciodată porumbul în ur
acestei ipoteze ; ulterior, şcoala italiană a pus în relief această
urmă teorie.

,în sfrîşit, Pisenti sprijinindu-se pe faptul că pelagra nu a pu
fi observată decît mult mai tîrziu şi numai în anumite regiuni, ur
porumbul este cultivat de secole, încearcă să deducă de asemeni
porumbul şi toxinele sale nu sînt cele care produc boala.

în capitolul următor, autorul se ocupă mai mult de noua ipot
a lui Sambon, după ce a trecut peste ipoteza lui Alessandri
demonstrînd că cercetările făcute la Brescia şi în Friul, asupra coi
denţei dintre pelagră şi între o infecţie datorită apei potabile, nu
fost confirmate.

în capitolul *Ereditatea in pelagră,* autorul după ce citează luc
rile lui Ceni şi Marcaccio, care tratează despre influenţa fe
menelor produse de porumbul alterat asupra descendenţilor, afirmă
nu se poate admite ereditate în pelagră. Chiar cazurile foarte rare
altfel, cînd părinţii pelagroşi dau naştere la copii care sînt şi ei at
de pelagră, nu sînt de ajuns de pregnante pentru a ne da convinge
că pelagra este o boală ereditară, căci ar trebui ca astfel de caz
să fie foarte răspîndite şi frecvente.

Problema eritemului pelagros şi al celui care apare în urma alc
lismului este încă foarte neclară. Cum nu se cunosc încă caracte
distincte între aceste două fenomene patologice dermice, este in
sibil de a constata dacă un eritem este de natură pelagroasă sau d
provine din alcoolism.

Dar chiar el citează pe prof. Merk, o autoritate în materie
dermatologie, care afirmă că alcoolul singur nu poate provoca ac
eriteme.

Congresul din Bergame nu ne-a dat explicaţii asupra noilor te
care şi-au făcut totuşi un drum ; de altfel asistenţii s-au arătat s
tici şi rezervaţi atît faţă de ipoteza lui Sambon şi a lui Tizzo
cît şi asupra altor ipoteze.

Totuşi, opinia prof. Pisenti este că congresul nu a fost inf
tuos, căci Goisio şi Antonini, partizanii cei mai fervenţi ai te

zeitoxice au avut curajul să mărturisească în comunicările prezentate la congres că există o pelagră fără porumb.

Oricît am vroi, spune autorul, să micşorăm valoarea acestei aserţiuni, limitînd-o la observaţii restr/înse, ea nu poate pierde nimic, deoarece ea corespunde adevărului, cu atît mai mult cu cît sînt ţări ca de exemplu Brazilia, unde populaţia se hrăneşte cu porumb cîteodată foarte mucegăit, fără ca să existe cazuri de pelagră.

în cazurile în care toxicozeiştii deşi nu au putut stabili pentru fiecare caz cu certitudine dacă bolnavii au mîncat sau nu porumb alterat, acest fapt nu a putut totuşi zdruncina convingerea lor, şi ei au afirmat că este vorba de cazuri de pseudo-pelagră.

Cu toate că Pisenti presupune că polemica sa va putea servi corpului medical, care va face astfel o selecţie între adevărurile bine fundamentate şi aserţiunile susţinute fără bază şi fără probe, noi credem din contra, că această polemică prin mentalitatea sa pasionată, prin lipsa de logică, de experienţe proprii şi de spirit ştiinţific, poate induce cititorul în eroare. Nu prin acest mod ne sprijinim sau combatem o ipoteză ştiinţifică.

b) Teoria zeinei

Zeina este o albumină a porumbului sănătos, care se extrage prin alcool şi care reprezintă aproape jumătatea albuminei porumbului.

După Lo Monacos, această substanţă [care] nu poate păstra echilibrul azotic al organismului şi alimentaţia cu alimente care ar conţine 5% zeină, ar produce o tulburare în schimburile nutritive. în afară de aceasta, zeina, după autorul de mai sus, ar fi toxică din cauza conţinutului său în fenilalanină.

Alimentaţia continuă cu porumb ar produce o mărire de amoniac în urină şi o micşorare a ureei urinare, o mai mare alcalinizare a sîngelui şi o scădere a acidităţii urinei.

Szumovski, Brogiioni, Henriquez, Wîillcock şi Hopkins au arătat că zeina, chiar în mică cantitate, injectată în sînge, este toxică pentru animalele de laborator, şi că introdusă în cantitate mare în stomacul cobailor, ea produce o iritaţie a mucoasei stomacale. Şoarecii hrăniţi numai cu zeină nu pot fi menţinuţi în viaţă.

După aceşti autori, insuficienţa alimentară a zeinei ar ii datorită lipsei de triptofan, de glicocol şi de Uzină, şi marii pierderi de azot consecutivă alimentaţiei prin zeină sau prin porumb.

în ceea ce priveşte toxicitatea zeinei, ea ar fi datorită du Broglioni tirozinei. şi fenilalaninei conţinute în zeină.

Niţescu vrea să dovedească rolul zeinei în pelagră, prin reac lui Abderhalden, făcută cu zeină.

într-adevăr, Niţescu constată că aplicînd metoda lui Abd halden pelagroşilor, ea dă o reacţie pozitivă cu sîngele bolnavilor cu zeină, în timp ce, la nepelagroşi, ea este negativă.

Zeina este una din proteinele porumbului. Totuşi, există în rumb o cantitate egală de alte proteine cu mult mai asimilabile cu mult mai nutritive decît zeina (Broglioni), astfel încît mămăl este cu mult mai utilizabilă decît zeina. Nu se pot deci trage c cluzii decisive asupra valorii nutritive a porumbului, experiment numai cu zeina sau cu porumb pur, aşa cum o fac autorii.

Dar acestor experienţe li se mai pot aduce o serie de obs vaţiuni serioase. Mai întîi experienţele pe om sînt puţin numeroase -experienţele pe animale sînt departe de a fi decisive — deci de valoare problematică — fiindcă diferitele albumine şi aminoacizii mai mult sau mai puţin specifici, pentru specii diferite (Abd halden), încît albumine salvatoare pentru om, pot fi nocive pe animalele de experienţă. Acest fapt este probat chiar pentru animal care din punct de vedere al alimentaţiei, se apropie cel mai mult om, cum ar fi cîinele. Animalele de experienţă sînt ţinute în c diţii diferite şi adesea puţin igienice în unele laboratoare, încît cî slăbesc, se îmbolnăvesc chiar cu o alimentaţie suficientă, mai atunci cînd sînt mult timp închişi şi neglijaţi.

Acestui factor trebuie să-i atribuim faptul că *fiecare autor avea o ipoteză oarecare de susţinut in ceea ce priveşte patoger pelagrei, afirmă că a putut reproduce pelagra la animalele de e rienţă prin microbul specific maladiei, sau prin porumbul sănătos stricat, sau chiar prin zeină sau albumine, ciuperci, inculpind apa, rite săruri, sau prin oricare altă substanţă, fără raport cu porumbul* încape îndoială, că toate aceste animale au slăbit, s-au îmbolnăvit, au murit, din cauza stării de proastă igienă, sau din cauza tr mentului neglijent la care au fost supuse timp îndelungat.

Clinii, mai aleis, nu sînt propici acestor experienţe, căci este noscut că bolile cîinilor diferă cel mai mult de bolile omului.

Tot aşa, Broglioni, experimentînd in eprubete cu suc dige de cîine, nu poate să tragă concluzii sigure, căci acest suc utiliz în mod natural numai aminoacizii specifici pentru cîine. Astfel, e

rimentînd cu zeină şi gliadină, şi cu sucurile lui digestive, vom găsi la cîine o putere de asimilaţie cu totul diferită de aceea a omului.

Chiar experienţele făcute pe om sînt influenţate de circumstanţe care scapă controlului nostru, cum ar fi constituţia, bolile anterioare, ereditatea etc.

Acestor circumstanţe trebuie să se atribuie diferenţele enorme între rezultatele obţinute de diferiţi autori, în ceea ce priveşte valoarea nutritivă a porumbului şi a pîinii.

După R ii b n e r, trebuiesc de trei ori atîtea proteine de pîine pe cît proteine de carne, pentru a menţine echilibrul nutritiv al omului, în timp ce E w a l d, F o d o r etc, afirmă că proteinele pîinii conţin aceeaşi valoare nutritivă (plastică), ca şi proteinele de origine animală.

Dar proteinele porumbului ? Mai mulţi autori cred că porumbul posedă foarte puţine substanţe *plastice* pentru om.

Am menţionat totuşi că asimilarea .substanţelor utilizabile din porumb nu depinde numai de cantitate, ci mai ales de felul de preparare şi de combinaţie a alimentaţiei maidice cu alte alimente. Dar chiar în afară de această probă, afirmaţiile autorilor antimaidici nu sînt fundamentate. Astfel, eomparînd aminoacizii utilizabili din zeină, cu acei din gliadină, principalul am.inoacid al griului (O s b o r n e şi G l a y), se poate constata că aceste două proteine conţin aproape aceeaşi cantitate de aminoacizi utilizabili. Mai ales triptofanul, foarte asimilabil pentru om, se găseşte în gliadină în foarte mică cantitate, în timp ce ea nu conţine lizină, precum zeina nu conţine nici una nici alta. Din contra, gliadină conţine 1,20% tirozină, în timp ce zeina conţine 3,55%.

Glicocolul este conţinut în gliadină dar în foarte mică cantitate (0,02%), în timp ce această substanţă este complet absentă în zeină. Rezultă deci, că diferenţa plastică între aceste două substanţe este prea mică pentru a justifica afirmaţia autorilor, asupra insuficienţei absolute a zeinei.

Dar chiar această mică diferenţă dispare, considerînd că zeina nu reprezintă decît aproape jumătate din proteinele maidice şi că restul conţine cantităţi suficiente de triptofan şi de glicocol, pentru ca porumbul să devină un aliment perfect utilizabil.

Slaba susţinere a *ipotezei strictei specificităţi a aminoacizilor după specia animală* reiese mai ales din concluziile la care au fost forţaţi adqpţii acestei ipoteze, admiţînd că şi substanţele ce conţin mari can-

tităţi de aminoacizi utilizabili, devin inutilizabile, dacă ele nu sînt
raport cu necestăţile organismului. Mai mult decît atît, trebuie
grupul stereochimic al aminoacizilor să fie favorabil pentru ca ace
aminoacizi să devină plastici.

Iată o seamă de supoziţii nedocumentate, imaginate fără în
ială pentru a ascunde slăbiciunea probelor, care vin în sprijinul te
insuficienţei nutritive a porumbului.

Fără îndoială că mămăliga se digeră mai greu decît pîinea, că
cantitatea de porumb utilizată depinde mai ales de felul de prepara
aceste inconveniente însă sînt relative şi pot fi uşor remediate. Ast
dacă particulele de porumb din mămăligă sînt prea mari pentru a
dizolva uşor în tubul digestiv sau dacă mămăliga nu este deajuns
coaptă, ea va fi prost utilizată de organism.

în ceea ce priveşte tirozina şi fenilalanina, reprezentînd d
B r o g l i o n i elementele toxice ale porumbului, există într-adevă
anumită cantitate din aceşti corpi în zeină, în timp ce gliadină nu
ţine decît jumătate din această cantitate. Dar totuşi, aceste cant
de substanţe, precum şi puterea lor toxică sînt minime şi nu po
producă o intoxicaţie. *Nu trebuie uitat că milioane de oameni se*
nesc aproape exclusiv cu porumb fără a prezenta cele mai
simptome ale unei intoxicaţii maidice şi că nici pelagra nu pr
asemenea simptome. însuşi B r o g l i o n i revine în parte asupra ac
supoziţii. în cercetările mele numeroase însă, nu am observat
odată simptome de intoxicaţie la cîinii şi animalele cărora li s-au
nistrat mari cantităţi de zeină. Chiar dacă în aceste condiţii, a
observat oarecare simptome morbide, nu am fi putut să le atri
unei intoxicaţii cu fenilalanina din cauza slabei sale toxicităţi şi
zeina nu constituie decît o mică parte a porumbului.

N i ţ e s c u încercă să demonstreze toxicitatea zeinei prin re
lui Abderhalden. Dar, dacă zeina dă la pelagroşi această reacţie,
lucru nu demonstrează de loc că zeina este toxică ; reacţia nu ara
lucru, decît pătrunderea zeinei în ţesuturile parenterale, în sîng
că organismul a reacţionat pentru a distruge sau a utiliza ac
albumină prin producerea fermenţilor de apărare.

Ne-am întrebat la rîndul nostru dacă albumina porumbului
nuit sau stricat, cu care se hrănesc ţăranii romîni, dă naştere f
ţilor proteolitici şi dacă peiagroşii se comportă într-un fel spe
aplicarea metodei lui Abderhalden.

în şedinţa Congresului naţional romîn de medicină din 20
1914, N i ţ e s c u, bazîndu-se pe 3 cazuri suspecte, presup

această metodă ar putea ajuta punerea diagnosticului în anumite cazuri de pelagră greu de diagnosticat.

Cercetările noastre au arătat că sîngele pelagroşilor dă cu zeina porumbului obişnuit o reacţie pozitivă foarte variată ca intensitate. Astfel, cazurile acute cu leziuni gastrointestinale dau reacţii slabe.

Reacţia pozitivă depinde fără îndoială de trecerea albuminei porumbului prin peretele intestinal, care devine permeabil pentru zeină, permiţînd acestei substanţe intrarea în ţesutul parenteral. bine înţeles din cauza leziunilor intestinale cu pierderi microscopice de substanţă, pe care V. Babeş le-a constatat în pelagră.

Din contra, la persoanele sănătoase care se hrănesc cu porumb, aceste leziuni nu există şi albumina porumbului este descompusă înainte să fi trecut mucoasa intestinală, astfel încît această albumină nu intră în ţesutul parenteral. Ea nu poate deci determina formarea fermenţilor de apărare.

Dacă această explicaţie este corectă, nu trebuie să existe nici un raport de specificitate între pelagră şi reacţia lui Abderhalden. Ar trebui din contra, ca la persoanele care se hrănesc cu porumb şi care prezintă în acelaşi timp o boală cu pierdere de substanţă intestinală, să existe pentru albumina porumbului aceeaşi permeabilitate a tractusului gastrointestinal, ca şi la cei pelagroşi.

Trebuie deci arătat că reacţia devine de asemeni pozitivă la indivizii nepelagroşi în momentul cînd intestinul lor devine permeabil pentru zeină.

Aplicînd reacţia lui Aberhalden la ţărani care se hrănesc cu porumb şi care prezintă o boală a tubului digestiv, rezultatul este cel pe care-l dăm în tabloul nr. 1.

Din trei pelagroşi prezentînd eritem caracteristic, unul prezintă o reacţie pozitivă foarte pronunţată, ceilalţi doi o slabă reacţie pozitivă. O femeie care suferea de pelagră acum doi ani prezintă o reacţie pozitivă foarte slabă.

Doi ţărani, hrănindu-se aproape exclusiv cu porumb şi suferind unul de o pleurezie şi altul de o boală de inimă, prezintă o reacţie cu totul negativă.

Un alt ţăran hrănindu-se de asemeni cu porumb, dar suferind de un catar gastrointestinal cu icter cataral, prezintă o reacţie slab pozitivă.

Un ţăran avînd un cancer la stomac prezintă o reacţie net pozitivă, precum şi o femeie bolnavă de un ulcer stomacal.

Un ţăran sănătos, hrănindu-se cu porumb, nu prezintă reacţie.

Tabloul nr. 1

	Femeie eritem pelagros (serv. prof Stoiceseu)	
	Bărbat eritem pelagros (idem).	
	Femeie eritem pelagros (idem).	
	Femeie pelagroasă de 2 ani (serv. proî. Teohari).	foarte sla
	Ţăran mănîncă porumb ; nu are pelagră. Boală inimă (idem).	negativ
	Ţăran mănîncă porumb. Nu a avut pelagră (idem).	
	Ţăran mănîncă porumb, icter cataral (idem).	slab pozi
	Ţăran mănîncă porumb, nu a avut pelagră. Cancer stomac (idem).	pozitiv
	Femeie mănîncă porumb. Nu a avut pelagră. Ulcer cronic stomac (idem).	
	Ţăran mănîncă porumb; nu a avut pelagră. Enterită dizenterică (idem).	
	Ţăran mănîncă porumb, nu a avut pelagră. Enterită (serv. prof. N. Muscel).	
12	Ţăran sănătos, se hrăneşte cu porumb (idem).	negativ

Experienţele de control, care au fost făcute cu 1,5 cc ser fă adăuga albumina porumbului, au dat în toate cazurile rezultate gative.

Reiese din cercetările noastre că reacţia lui Abderhalden zeină nu este specifică pelagroşilor, ea arată numai că la aceşti navi, care au tubul digestiv lezat, albumina porumbului trece în sutul parenteral, în timp ce la persoanele sănătoase această albu este mai întîi descompusă *şi* nu ajunge în ţesuturi.

Dar, trebuie ca aceste persoane care se hrănesc cu porumb să fie pelagroase, să facă o boală a tubului digestiv pentru ca să treacă prin peretele intestinal şi să intre în ţesuturi şi sînge, minînd astfel o reacţie pozitivă.

Deci, reacţia lui Abderhalden nu poate să ne lămurească a raportului dintre porumb şi pelagră şi ea nu poate servi pentru gnostic în această boală ; ea ar putea totuşi da indicii asupra telor puncte obscure privind această boală sau alte boli ale t digestiv.

c. 2301

Zeina este o substanţă care produce rapid fermenţi de apărare, ea poate să ne îndrumeze exact asupra permeabilităţii tubului digestiv pentru albuminele străine chiar de natură vegetală.

La indivizii hrăniţi cu porumb, pelagroşi sau nu, dar suferind de maladii gastrointestinale,. reacţia lui Abderhalden devine pozitivă cu albumina porumbului, însă reacţia nu poate servi pentru diagnostic în pelagră.

Această reacţie arată că multe boli ale tubului digestiv nu acţionează numai producînd fermentaţiuni şi descompuneri, ci că ele se întovărăşesc de o permeabilitate a tractusului gastrointestinal pentru albuminele străine.

Nu numai zeina, care în pelagră şi în bolile menţionate trece prin peretele intestinal lezat, ci şi alte diferite albumine de origine alimentară sau microbiană — care nu pot să treacă peretele gastrointestinal normal — izbutesc să invadeze în acelaşi timp organismul şi ar fi important de ştiut, pînă la ce punct aceste substanţe sau antifermenţii lor, pot contribui la simptomatologia acestor boli şi mai ales a celor de autointoxicaţie de origine gastrointestinala.

Continuăm cercetările noastre în această direcţie, dar ni se pare a fi dovedit că cu toate că sîngele pelagroşilor dă cu zeina o reacţie pozitivă, aceasta nu arată întru nimic că există un raport de specificitate între porumbul obişnuit şi pelagră, căci aceeaşi reacţie se produce şi la persoanele nepelagroase la care intestinele au devenit permeabile pentru zeină,

Drept concluzii putem spune că ar fi absurd să raportăm fenomenele pelagrei numai la zeină căci oricît am repeta nu este de ajuns, că milioane de italieni şi de romîni hrănindu-se aproape exclusiv cu porumb sănătos nu fac boala şi nu arată nici un semn de intoxicaţie, nici o anomalie în urină. Puţin importă dacă injecţia de zeină în sînge este toxică sau dacă mari cantităţi introduse în stomacul cobailor produc o iritaţie a mucoasei ; esenţialul este că această substanţă ingerată împreună cu porumbul sănătos nu produce la milioane de ţărani nici un efect toxic.

Este deci cert, că zeina nu este toxică pentru omul sănătos.

Considerînd specificitatea diferiţilor aminoacizi, este posibil ca aceste substanţe pure să fie toxice pentru anumite animale. Se pare într-adevăr că ele nu conţin decît foarte puţini nuclei carbonici : glicocol, lizină şi triptofan, care sînt indispensabili pentru anumite animale (şobolani, cobai şi chiar om), dar şobolanii care nu suportă o alimentaţie pură cu zeină nu mor prin alimentaţia maidică.

Omul nu se hrăneşte numai cu zeină, ci şi cu o cantitate supe rioară de alte albumine, care conţine cantităţi suficiente de aminc acizi pe care zeina nu le posedă.

3. TEORII AUTOTOXICE

Autorii vechi vorbeau de fermentaţii vicioase, care determin leziuni ale tubului digestiv, asemănătoare celor din pelagră, d Neusser mai ales, după ce a arătat slaba temeinicie a diferitelc ipoteze şi contradicţiile dintre autori, ajunge la o concepţie analog care corespunde mai bine faptelor observate.

El insistă pe bună dreptate, asupra faptelor care se împotrives a privi boala ca o simplă intoxicaţie.

Dece oare animalele domestice care se hrănesc exclusiv din p rumb de o calitate inferioară, nu fac pelagră ? De ce copiii fac r pelagra? (afirmaţie care nu corespunde constatărilor făcute de noi România), de ce sînt indivizi care deşi mănîncă mămăligă strica nu fac pelagră sau o fac la o vîrstă foarte înaintată, pentru ce î tîlnim adesea un singur membru pelagros într-o familie, cu toate ceilalţi trăiesc în aceleaşi condiţii?

Neusser ar fi putut să se întrebe înainte de toate pentru c printre sutele de mii de locuitori care se hrănesc în acelaşi fel, num cîte unii devin pelagroşi ?

Totuşi, el ajunge la concluzia că pelagra rezultă pe de o par din alimentaţia cu mămăligă stricată şi pe de altă parte, dintr-o sta morbidă a individului, care consumă această mămăligă avariată.

Autorul negăsind în porumbul stricat substanţe toxice, presupu că ele există şi că nu se manifestă ca otrăvuri în tubul digestiv ca funcţionează bine, aceste substanţe fiind digerate sau eliminate. D dacă stomacul sau intestinele sînt bolnave (poate chiar din cau monofagismului maidic — vezi capitolele funcţionării tubului diges la pelagroşi —) aceste substanţe preformate devin în stomac şi i testin adevărate otrăvuri, care nefiind digerate sau eliminate la tim încetul cu încetul, produc boala.

Cauza pelagrei ar fi deci o autointoxicaţie.

Astfel, Giaxa, plecînd de la faptul că nu toţi cei ce se hrăne cu porumb devin pelagroşi, presupune că trebuie să se adauge declanşarea bolii preparaţia defectuoasă a poruntbului şi alimenta exclusivă sau aproape exclusivă cu porumb. într-adevăr, în provi

ciile foarte bîntuite de pelagră, mămăliga este incomplet fiartă şi pîinea preparată din porumb, prost coaptă astfel că, datorită marii cantităţi ingerate, greu digestibile, cu descompunerea rapidă a acestui aliment prost preparat, mucoasa stomacală şi intestinală este continuu iritată prin microbii din intestin, mai ales prin *Coli communis.* Aceşti microbi adaugă acţiunea lor fermentativă şi saprogenă pentru distrugerea rezistenţei mucoasei, ducînd la resorbţia otrăvurilor produse în intestinul pelagroşilor. într-adevăr acest autor, ca şi Ballner de altfel, găseşte o mare toxicitate şi virulenţă a bacilului *coli* izolat din intestinul pelagroşilor, afirmaţie pe care noi nu am putut-o confirma.

Ipoteza lui Kohlbrugge

După această ipoteză, pelagra face parte din bolile pentru care autorul propune să li se dea numele de boli de fermentaţie. Aceste boli, care fac parte din bolile infecţioase pentru că ele sînt datorite unor microorganisme, se deosebesc de bolile infecţioase, ele nefiind contagioase, adică ele nu se transmit de la om la om, ci necesită pentru dezvoltarea lor o hrană unilaterală. Ele sînt periodice ea şi bolile infecţioase adevărate.

Microbul care le declanşează, s-ar găsi în diferite graminee şi a fost mai întîi izolat din orez, fapt ce a făcut pe autor să numească microbul boalei, *Bacillus oryzae.*

Dăm mai jos concluziile la care a ajuns autorul acestei ipoteze.

1) O hrană unilaterală, conţinînd amidon sau un alt hidrat de carbon, dă naştere dezvoltării microorganismelor fermentative şi aceasta cu atît mai repede, cu cît alimentul conţine mai multe substanţe susceptibile de fermentaţie şi mai mult amidon solubil. Aceste microorganisme provoacă în intestin o autosterilizare, prin suprimarea florei intestinale fiziologice.

2) Ele provoacă, datorită unei cauze încă nedeterminate, boli ca beri-beri, scorbutul, altele, afta tropică, boala lui Barlow, *cholera nostras* şi pelagra, asupra cărora anotimpurile sau alţi factori locali, au o influenţă însemnată. Aceste boli sînt denumite de autor, boli de fermentaţie.

3) Periodicitatea acestor boli stabileşte o analogie cu bolile infecţioase propriu-zise şi totuşi ele diferă esenţial.

4) Aceste microorganisme aparţin grupului bacilului *oryzae,* u bacii al aerului, care are puterea de a provoca fermentaţia orezulu şi care există în toate ţările.

5) Acest grup de bacterii prezintă varietăţi, pe cît de numeroas pe atît de greu de izolat ca şi *Microderma aceti,* cu care ar fi eventua înrudite.

6) Acest microorganism există în majoritatea cerealelor şi a fa nilor (poate chiar în toate), chiar în alimentele uscate ce se prepar din ele. Ele au în anumite circumstanţe efecte nocive asupra orga nismului, mai ales cînd dezvoltarea lor nu este împiedicată de hrană bogată în acizi.

7) Dezvoltarea acestui bacii în intestin poate fi produsă de al mentele care conţin chiar de la începutul lor acizi liberi sau ca produc mulţi acizi liberi.

8) Cînd virulenţa acestor microorganisme este mare, în urm anumitor circumstanţe locale, ei pot provoca leziuni ale organi mului, chiar dacă hrana este combinată; tulburările care se produ seamănă mult cu cele produse de bolile infecţioase propriu-zise.

9) Mai rămîne de stabilit dacă efectul profilactic prin mijloc alimentaţiei este datorit numai producerii cantităţilor de acizi s altor factori.

Această ipoteză este lipsită de fundament, căci nu este doved că avem de a face cu o boală de fermentaţie, autorul spunînd că es vorba de autosterilizare, deci, nu de o simplă fermentaţie. Rolul ac zilor în pelagră nu este precizat, precum nici raportul bolii cu porumbu nici specificitatea sa, în sfîrşit, nici bacilul, care după autorul amin joacă un rol principal în pelagră, nici felul său de acţiune, nu sî bine determinate. Este vorba deci, de o lucrare obscură, cu o valoa problematică.

4. TEORII FOTODINAMICE

Rolul razelor solare în pelagră este incontestabil şi o serie autori vechi şi moderni, precum şi însăşi populaţia în denumirea bol a exprimat convingerea că pelagra este în raport cu razele sola Şi noi am recunoscut acest raport.

Ceea ce ne separă de autorii care susţin etiologia fotodinami este problema de a şti dacă acţiunea soarelui pe piele este în adevăr cauza pelagrei sau, cum am arătat deja, dacă soarele nu e

numai cauza unui simptom al pelagrei, aş spune o reacţie a organismului pelagroşilor.

Vom arăta mai departe observaţia unei mari serii de pelagroşi neselecţionaţi, printre care marea majoritate era bolnavă de pelagră, înaintea acţiunii solare şi înaintea apariţiei leziunilor cutanate. In aceste cazuri nu poate fi vorba de o altă boală care ar fi preparat numai terenul pentru pelagră, căci este vorba exact de simptomele cele mai caracteristice ale pelagrei, cu excepţia leziunii pielii, care fără îndoială, apare mai tîrziu la aceşti indivizi, de-abea în primăvară sub influenţa razelor solare.

Dacă primele manifestări ale pelagrei pe care le-am denumit stadiul preeritematos au fost necunoscute sau rău interpretate de către autori, aceasta se explică în parte prin indiferenţa bolnavilor săraci faţă de manifestaţiuni variate, în aparenţă puţin grave, în comparaţie cu leziunile atît de pronunţate şi penibile ale pielii.

Acest fapt a impresionat fără îndoială pe Frapolli, care a afirmat că insolaţia este cauza unică şi pe Landouzy şi Bouchard, care au spus ,,suprimaţi soarele şi veţi suprima pelagra" (citat după Raubitschek).

Otvardi, Fanzago, Strombio, priveau pelagra ca un eritem solar.

Raubitschek, Lode, Horbaczewsky şi Umnus, studiind raportul razelor solare cu substanţele fotodinamice din porumb pe pielea nepigmentată, au adus multă lumină în patogenia eritemului pelagros şi a altor simptome pelagroase.

Vom privi mai de aproape această problemă, pentru a ajunge la propriile noastre experienţe, confirmînd în acelaşi timp faptele şi dîndu-le o justă interpretare. Vom urmări mai ales expunerea lui Raubitschek, pentru a ajunge la propriile noastre concluzii.

înainte de a intra în studiul sensibilităţii pielii prin substanţele fotodinamice din porumb, ar fi util să studiem o altă boală fotodinamică, provocată prin alimentaţia cu sarasin *(Poligonum iagopirum).* încă din 1842, Spinola stabilise că boala atinge mai ales animalele albe, care au fost expuse razelor solare. Animalele fac un fel de erizipel şi o tumefacţie considerabilă a pielii, vezicule şi cruste, în acelaşi timp, animalele suferă de miîncărimi, de o mare excitaţie etc. Această sensibilitate pentru razele solare durează mult timp după ce animalele nu au mai fost hrănite cu sarasin.

Weddig, gudronlnd jumătatea unei vaci albe hrănită cu sarasin şi expusă razelor solare, s-a convins că numai părţile care au rămas

albe au fost atinse de boală, în timp ce părţile izolate au rămas săn
toase. Glocke şi Klein au repetat experienţa pe un număr m
de animale. S-a încercat mai întîi să se explice fenomenul, presupun
că este vorba de microorganisme, care sub influenţa razelor sola
pătrund sub piele.

Raubitschek a constatat că animalele albe sau cenuşii, hrăn
cu sarasin (griu negru) şi ţinute în acelaşi timp la lumina solară,
îmbolnăvesc, pierd din greutate, prezintă paralizii, în timp ce a
malele de culoare închisă sau acele de culoare deschisă dar ţinute
întuneric, cu toate că sînt hrănite cu sarasin, nu se îmbolnăvesc.

Acest fapt a dat naştere concepţiei că lumina este cauza, şi
sarasinul conţine o substanţă, probabil o grăsime — căci ea
dizolvă în lichidele organice, dizolvînd grăsimea — sau un lipoid
sensul cel mai larg al cuvîntului, eventual un lipocrom vegetal
unul analog şi care în sensul fenomenului fotodinamic, produce mo
ficări patologice mai întîi pe piele şi în special în locurile unde lum
atinge direct. Aceste modificări au multă analogie cu eritemul
pelagră. Aci, ca şi în pelagră, slăbiciunea animalului şi paralizia
fenomene aproape constante, şi aproape toate animalele mor.

Acest fenomen a fost denumit fagopirism, care se produce atu
cînd animalele au fost injectate cu anumite substanţe colorante, p
zentînd în acelaşi timp fenomenul de dicroism. Autorul crede că
moment ce porumbul conţine substanţe galbene dicroide şi că porum
avariat conţine un colorant roşu închis (Lombroso), nu
posibil ca fotodinamia să nu joace un rol în pelagră.

Dar, Finsen şi Tappeinef au presupus că acest feno
poate să provină foarte bine din substanţele fluorescente conţin
de sarasin ce devin active la razele solare.

Experienţele lui Fischer au arătat că este vorba de o acţi
fotodinamică produsă de un colorant asemănător clorofilei şi sol
în alcool. Sarasinul după extragere în alcool îşi pierde propriet
de a provoca boala la animalele albe, în timp ce extractul fluoresc
alcoolic şi reziduul său produc la şoarecii albi boala şi moartea p
paralizie. Hausman a găsit de altfel o astfel de sensibilizare şi d
alimentarea cailor albi cu trifoi.

In aceeaşi ordine de idei este tendinţa lui Aschoff, care
mult timp a emis părerea că porumbul stricat conţine o otravă
intrînd în organismul uman face pielea sensibilă la razele sol
aşa cum eozina face plăcile fotografice ortocromatice.

Tot Hausman invocă pentru o întreagă serie de boli de piele, printre care pelada, existenţa anumitor sensibilizatori care produc substanţe toxice sub influenţa razelor solare directe.

V, Babeş, constatînd la pelagroşi un pigment galben particular în stratul bazai al pielii precum şi în sistemul nervos, provenit din alimentaţia cu porumb, presupune că această substanţă poate servi bine ca filtru razelor active şi produce substanţe toxice.

Experienţele făcute de Raubitschek, independent de Lode şiJtiorbaczewsky, au arătat într-adevăr că după alimentaţia exclusivă a şoarecilor albi cu porumb bun sau stricat, aceşti şoareci expuşi razelor solare fac nu numai o erupţie cutanată ci şi o boală gravă, generală, mortală. Tot o substanţă uleioasă galbenă, fotodinamică, a porumbului, solubilă în alcool, amestecată pîinii, provoacă şoarecilor aceeaşi boală, slăbire, stupoare, iritabilitate, pareza extremităţilor posterioare, hiperemia botului, a urechilor, precum şi crampe. E suficient de a îndepărta animalele de razele solare şi de a le pune la adăpost pentru ca ele să se vindece.

Lode lucrează cu cobai albi, care după ce au fost hrăniţi cu porumb galben şi au fost supuşi razelor solare, prezintă o cădere pronunţată a părului. Porumbul alb din contră, nu produce această sensibilizare.

Horbaczewsky constată de asemeni la şoarecii şi şobolanii albi, ţinuţi în locuri luminoase şi hrăniţi cu mămăligă, erupţii eritematoase mai ales la cap, conjunctivită, o mumificare a urechilor şi a extremităţii cozii, în sfîrşit simptome nervoase, convulsii, o exagerare a reflexelor, paralizii, precum şi o gastroenterită hemoragică.

Animalele se vindecă adesea dacă sînt hrănite cu mămăligă din care s-a extras în prealabil substanţa fotodinamică.

Totuşi acest autor s-a convins că porumbul după extracţie prin alcool şi eter, nemaiconţinînd colorant nici zeină, păstrează încă substanţe sensibilizante.

a) Teoria fotodinamică a lui Raubitschek[1])

După ce trece în revistă principalele ipoteze relative la etiologia pelagrei, autorul constată că nici una nu a fost susţinută prin probe indubitabile, şi dă rezultatul propriilor sale cercetări făcute în scopul de a controla diferitele afirmaţii ale pelagrologilor cei mai cunoscuţi.

[1]) îin afară de Raubdtschek şi â:n acelaşi tinitp cu *el,* o teorie asemănătoare a fost enunţată de către Hausman, Lode şi Horbaczewsky (N.A.).

El arată că toate cercetările sale i-au dat un rezultat negativ şi ajun astfel, la următoarele concluzii :

1) Nu există nici un argument sau probă de netăgăduit pent a susţine etiologia parazitară a pelagrei. El afirmă că nu exi probe care să stabilească un raport cauzal între hrana cu porur avariat şi pelagră, că asemenea ipoteze nu sînt decît speculaţiun

2) Nici o experienţă făcută în sensul de a vedea dacă se pelagroşilor conţine anticorpi specifici pentru toxinele porumbu fie el bun sau rău, n-a dat rezultate confirmative.

Dar acest autor uită să menţioneze că nu există nici un argume pentru a putea exclude etiologia parazitară şi nu cunoaşte ex rienţele ' lui Babeş, Manicatide, Antonini etc, care arătat că serul vechilor pelagroşi conţine un anticorp în contra a mitor toxine, ale porumbului stricat.

Autorul recunoaşte însă că rezultatele negative pe care obţinut nu-l autoriză să tragă concluzii definitive.

Raubitschek, pentru a-şi da bine seama în ce măsură f dinamia ar putea fi invocată în favoarea unei explicaţii cauzal pelagrei, a recurs la experienţe, folosindu-se în acest scop de şoa albi şi negri pe care-i hrănea cu pîine albă pe unii, pe alţii mămăligă preparată proaspăt cu ser fiziologic, iar pe alţii cu în ser fiziologic.

Experienţele au fost făcute în acelaşi timp pe 180 de şoa 90 albi, 90 negri, 30 pentru fiecare alimentaţie.

După 6—8 săptămîni, şoarecii albi care au fost expuşi lu au murit cu toţii prezentând dm a 4-a săptămînă, slăbiciune şi para mai ales ale membrelor posterioare • şoarecii negri ţinuţi la soa hrăniţi ca şi cei albi, tot aşa ca şi şoarecii albi ţinuţi la întuneric rămas sănătoşi şi s-au îngrăşat puţin.

într-o altă serie de experienţe (făcute pe acelaşi număr de male), chemate să decidă dacă porumbul stricat are putere modifica oarecum rezultatul primelor experienţe, autorul a con că toţi şoarecii albi ţinuţi la lumină au slăbit, s-au îmbolnăvit primele luni de experienţă şi au murit, în timp ce şoarecii ţinu întuneric, cu toate că au fost hrăniţi cu mămăligă proaspătă făcut porumb foarte stricat, au supravieţuit.

într-o a 3-a serie de experienţe, animalele au fost hrănite cu mente combinate şi au fost ţinute cînd la soare cînd la umbră. să rezulte că o schimbare de hrană ar avea drept consecinţă di

faptul că animalele ţinute la lumină rezistă mai mult şi mor mai tîrziu.

Autorul conchide din ,aceste experienţe că o hrană cu porumb de orice calitate devine nocivă atunci cînd animalele de culoare albă sînt expuse luminii solare.

O altă serie de experienţe pe un număr tot atît de mare de animale (180) (se referă la nutriţia cu porumb în prealabil degresat în in alcool de 96° în baloane, cu ajutorul tuburilor de condensare, deci la baie mărie.

In acest scop animalele (albe şi negre) au fost hrănite cu un porumb sănătos şi cu porumb stricat în prealabil degresat ; unele (cele albe) ţinute la lumină şi celelalte (negre) ţinute în întuneric. Rezultatul a fost că numai animalele albe ţinute la lumină şi hrănite cu porumb nedegresat au murit după 8 săptămîni, în timp ce celelalte au supravieţuit.

Autorul conchide deci că porumbul degresat în alcool şi decolorat nu este nociv, chiar la lumină.

Autorul dă o mare importanţă ultimei serii de experienţe, cu grăsimile extrase din porumb. Dispoziţia experimentaţiei a fost aceeaşi şi rezultatul a fost că şoarecii albi ţinuţi la lumină şi hrăniţi cu grăsimi de porumb sănătos şi stricat (grăsimea a fost îmbibată în miez de pîine) au murit, prezentînd toate aceleaşi fenomene ca şi în experienţele precedente (slăbiciune, paralizia membrelor posterioare, hiperemia botului, căderea părului de pe frunte şi de pe spate, şi moartea la 8 săptămîni cel mai tîrziu de la începutul experienţelor), în timp ce animalele negre, fără excepţie, ţinute la întuneric, cu toate că uşor slăbite, au supravieţuit.

Autorul nu ezită un moment să pretindă că la baza acestor rezultate există un raport de cauză la efect, între acţiunea fotodinamică şi pelagră, şi să considere aceasta din urmă, ca o manifestaţie analogă fagopirismului.

Este uşor, spune autorul, de a vindeca un animal care s-a îmbolnăvit prin fotodinamie punîndu-l de la lumină la întuneric. Autorul promite de a continua experienţele în această direcţie.

In numeroasele noastre experienţe, cu extracte obţinute prin diferite metode din porumb sănătos sau stricat în mod natural sau artificial, provenind din diferite regiuni, unde pelagra este endemică sau din cele unde ea este necunoscută, am întrebuinţat de asemeni cîteodată şoareci albi, cărora li s-au injectat aceste extracte pentru a cunoaşte efectul lor toxic. Experienţele au fost făcute de preferinţă

în primăvară sau la apropierea iernii, dar nu am obţinut decît f rare efecte toxice evidente şi indubitabile.

Astăzi, după ce am luat cunoştinţă de lucrările lui R a u b i t s c şi consultînd registrele noastre de laborator, am constatat faptul resant, că în experienţele ce au fost făcute în primăvară, cînd şoa albi erau ţinuţi într-un laborator foarte expus soarelui (în bor obişnuite), fenomenele observate au fost identice cu cele des de autor, în timp ce experienţele pe iepuri ţinuţi într-un s puţin luminos, au dat aproape totdeauna rezultate contrarii a obţinute cu şoarecii albi ţinuţi la lumină.

Aceste experienţe ne-au tulburat mult, neputînd să ne dăm s de cauza care determină aceste fenomene contradictorii •, astăzi, tele constatate acum 10 ani, datorită ipotezei fotodinamice ale R a u b i t s c h e k , au o explicaţie plauzibilă. în acest fel experie noastre de acum 10 ani confirmă experienţele autorului asupra tezei fotodinamice, mai ales experienţele privitoare la hrana po bului avariat au confirmat anumite rezultate descrise de b i t s c h e k.

în orice caz nu vom întîrzia să reluăm experienţele noast astfel de condiţii, încît ele să poată servi de control, bineînţeles şoareci, care după convingerea noastră sînt animale prea puţin tente la efectul razelor solare, ci pe animale care prin obiceiul lor, obişnuite cu lumina directă solară.

H a u s m a n se pronunţă defavorabil asupra ipotezei foto mice, demonstrînd că rezultatele cercetărilor şi experienţelor făcu animale de laborator sînt contrarii rezultatelor experienţelor făcu cazurile care se prezintă în natură la animalele ce se hrănesc c rumb. Astfel, de exemplu, nu s-au putut constata fenomene groase la bovidee, cai, porci, gîşte albe etc, cu toate că aceste an nu se găsesc la adăpostul razelor solare.

Un fapt surprinzător este că porcii, care fac dovadă de o sensibilitate atunci cînd sînt hrăniţi cu sarasin, nu prezintă a sensibilitate, cînd sînt hrăniţi cu porumb.

Afirmaţia autorului, că bolile contractate sub influenţa lu datorită unei sensibilităţi optice, sînt întovărăşite de o mîncări de o necroză a pielei — fapt ce se observă la animalele hrăn ţinute la lumina de laborator — merită a fi relevată. Acest fapt putut fi constatat în pelagră şi epoca în care pelagra atinge p său culminant nu coincide de loc cu maximul de intensitate al nilor cutanate, ci o precede.

Autorul recomandă a se face serioase şi sistematice experienţe în această direcţie, ţinînd peiagroşii în întuneric sau expunîndu-i la lumină roşie.

H i r s c h f e l d e r a căutat existenţa unei substanţe fluorescente în serul pelagroşilor (în 5 cazuri).

Rezultatul cercetărilor sale era că şi personele a căror sănătate este perfectă conţin materii fluorescente în ser şi nu poate fi nici o diferenţă între serul normal şi cel pelagros, nici în ceea ce priveşte culoarea ,şi nici fluorescenta.

O obiecţiune mai gravă care s-ar putea aduce ipotezei fotodinamice, este că sensibilitatea pentru razele soarelui şi mai ales eritemul, nu sînt cauza pelagrei, ci numai una din manifestările sale.

într-adevăr, unul din noi (V. B a b e ş) a constatat că în majoritatea cazurilor eritemul nu este prima manifestare a bolii, dar că acest simptom este precedat de o serie de fenomene pe care el le-a grupat sub numele de perioadă preeritematoasă şi le-a pus în capul manifestaţiunilor pelagroase. Aceste simptome apar în timpul iernii, cînd bolnavul nu este expus razelor active solare.

V. B a b e ş şi S o r m a n i-fiul se deosebesc de R a u b i t s c e h k prin aceea, că ei arată o diferenţă pronunţată între animalele hrănite cu mălai sănătos şi cele hrănite cu mălai stricat. Primele au rezistat mai mult timp la razele solare decît ultimele.

b) Teoria fotobiologică a lui Otto U m n u s

Autorul a întreprins o mare serie de experienţe în sensul ipotezei fotodinamice a lui R a u b i t s c h e k, H o r b a e z e w s k i, L o d e şi H a u s m a n, cu diferenţa că el hrănea şoarecii albi cu făină de porumb galben din cea mai bună calitate şi cu făină de porumb alb de calitate superioară, avînd ca termen de comparaţie, o altă serie de şoareci, hrăniţi cu făină de porumb stricat, dintr-o regiune pelagroasă (în apropiere de Milano) şi considerată de către autor ca notoriu pelagre genă.

Din cele 20 de serii de experienţe, autorul ajunge la următoarele rezultate : şoarecii hrăniţi cu mămăligă de porumb galben, sănătos şi expuşi luminii, se îmbolnăvesc fără excepţie, în timp ce acei ţinuţi la întuneric, adică în condiţiile lor normale, supravieţuiesc fără nici un prejudiciu.

Şoarecii care au început a contracta boala fiind ţinuţi la lumină, îşi recapătă sănătatea, dacă continuă a fi hrăniţi la întuneric (confir-

marea experienţelor lui R a u b i t s c h e k). Şoarecii hrăniţi cu mămă
de făină de porumb alb şi ţinuţi la lumină mor cu aceleaşi simpt
cu excepţia eritemului, şi în acelaşi interval de timp ca şi şoar
hrăniţi cu mămăligă de făină galbenă.

Din aceste rezultate, U m n u s conchide că nu pigmentul gal
şi fluorescent produce boala, ci o toxină.

Pigmentul fluorescent nu produce decît manifestări derr
(eritem) căci şoarecii hrăniţi cu porumb alb nu prezintă asemenea f
mene dermice.

U m n u s admite că pelagra este o boală de intoxicaţie sensi
lizantă, în care un pigment fluorescent joacă un rol oarecare, da
un rol principal, pentru că aceleaşi imagini clinice şi anatomo-p
logice se produc fără manifestările dermice.

U m n u s mai recunoaşte că simptomele clinice şi anatomo-p
logice nu sînt identice cu cele observate la şoarecii morţi în u
alimentaţiei cu porumb.

Nici noi n-am constatat identitate între cele două boli, în u
experienţelor cu diferite extracte obţinute din porumb uscat şl i
tate iepurilor şi altor animale. Totuşi nu putem nega că există
logii între aceste manifestaţiuni patologice.

Autorul explică această diferenţă (cum am făcut-o şi no
capitolul precedent), prin scurta durată a bolii la şoareci, care nu
mite dezvoltarea pînă la cea mai mare complexitate de feno
patologice care se observă în pelagră, această boală cu o durată
de lungă.

Autorul crede deci într-o identitate între pelagra omului şi
porumbului la animale.

Ipoteza intoxicaţiei exogene după U m n u s, nu răspunde
satisfăcător următoarelor chestiuni :

1) De ce nu toate animalele fac boala porumbului? Ac
chestiune nu este justificată, căci noi cunoaştem o serie de bo
omului, netransmisibile animalelor.

2) De ce şoarecii hrăniţi cu porumb la întuneric nu se î
năvesc? Nu este exact că şoarecii albi irămîn sănătoşi, ei se îmboln
de asemeni, dar nu atît de repede şi mult mai puţin grav.

3) De ce pelagra nu se declară pe un timp rece, mai ales i
Există mai multe boli umane care se manifestă mai ales în anot
cald, de altfel am arătat că adesea pelagra începe in iarnă. A
întrebări puse de către U m n u s nu s'înt deci justificate.

Umnus crede să găsească o analogie între experienţele făcute pe animale ailbe şi pe cele închise la culoare şi între faptul că numai caii negri nu contractă melanoza, boală ce omoară numai caii albi.
în acest fapt interesant, nu este decît aparenţa unei analogii. Noi nu vedem nici o asemănare.

Experienţele lui von Tappeiner au arătat indubitabil că anumiţi coloranţi care prezintă fenomenul de dicroism (pigmenţi dicroici sau fluorescenţi) sînt nocivi organismului animal la lumină dar nu la umbră.

Autorul numeşte acest fenomen (pentru a evita confuziile), sensibilizare fotobiologică, care diferă esenţial de sensibilitatea fotografică.
Prin introducerea unei concepţii fotobiologice în fenomenele fotodinamice, Umnus crede să fi găsit o explicaţie plauzibilă a fenomenelor observate la şoarecii hrăniţi cu porumb alb, care se îmbolnăvesc de asemeni, dar fără a prezenta fenomene dermice.

Cum numai şoarecii albi şi gri ţinuţi sub influenţa directă a razelor solare contractă boala cu porumb incolor, este clar că a pus în lumină existenţa unei substanţe sensibilizatoare incolore. Această substanţă este nocivă organismului şoarecilor, chiar la întuneric, dar într-un grad incomparabil mai slab decît cu concursul razelor solare, care măresc acest efect.

Astfel, autorul crede să fi găsit o soluţie tuturor lipsurilor prezentate de către ipoteza zeitoxică exogenă ; în realitate, el creează o nouă dificultate în admiterea tezei sale, presupunînd existenţa pelagrei fără eritem. Acest fapt îi este defavorabil, pentru că în imaginea clinică a pelagrei, eritemul este pentru a spune aşa, singurul fenomen de care s-au servit toate şcolile în studiul pelagrei, ca de un criteriu aproape de nestrămutat în diagnosticul acestei boli atît de complexe.

Autorul invocă în favoarea acestei noi ipoteze a etiologici pelagrei, alături de propriile sale experienţe pe porumbul alb, acelea ale lui Hausman, care hrănind şoarecii cu pigment pur de porumb a obţinut numai după un lung interval de timp fenomenele maladiei porumbului. Hausman era pe punctul de a părăsi experienţele sale, cînd a constatat că fenomenele dermice se manifestă după cîteva fricţiuni sau după injecţii subcutanate ; aceste fenomene nu s-ar fi prezentat dacă colorantul ar fi fost eliberat de toxină.

Contra ipotezei existenţei unei toxine sensibilizatoare s-ar putea invoca faptul că porumbul prealabil decolorat nu mai este toxic şi nu mai provoacă boala porumbului.

Acestui argument, Umnus îi răspunde textual: „Extragerea p
mentului este totdeauna făcută prin alcool care este impropriu căc
extrage nu numai colorantul ci şi grăsimea şi toxinele". Dar aut
nu dă nici o probă experimentală în ceea ce priveşte această difere

Aproape cu un an înainte, V. Babeş a adus probe experimen
acestei afirmaţii, arătind (cum vom vedea în capitolul următor)
porumbul degresat cu eter de petrol rămîne toxic, fiindcă eterul
petrol nu dizolvă toxinele, în timp ce porumbul degresat în al
devine inofensiv.

Rezultă din aceste experienţe că grăsimea porumbului nu
toxică prin ea însăşi, oricît de alterat ar fi porumbul recoltat
regiunile cele mai bîntuite de pelagră.

Este deci indiscutabil că alcoolul extrage din porumb nu nu
grăsimea, ci şi colorantul şi grăsimile, considerate de către Um
ca fiind de rigoare în porumbul stricat.

Noi nu am reuşit să izolăm această substanţă toxică sub f
unui agent chimic bine definit. Lombroso şi alţi pelagrologi,
au avut mai mult succes.

Umnus, care pe bună dreptate a bănuit că alcoolul extrag
asemeni şi substanţa toxică specifică, ar fi trebuit să cerceteze ş
extragă această substanţă din porumbul alb, folosind alcoolul,
o prealabilă degresare cu eter de alcool.

Rezultatele negative obţinute prin hrănirea şoarecilor la
neric nu constituie o probă că porumbul nu produce efecte to
în întuneric, ci numai că acest efect este slab şi se produce f
tîrziu. Autorul crede că continuînd mult timp hrana cu por
pentru şoarecii albi ţinuţi în întuneric, ei ar prezenta fenomene p
logice, ca şi cum ar fi fost hrăniţi şi ţinuţi sub influenţa lum
Totuşi efectul toxic este incomparabil mărit de către razele sola

Iarna, cînd razele solare îşi pierd intensitatea, sau cînd li
complet în întuneric, iritaţia vitală a organelor nu este mărită aş
sub acţiunea directă şi energică a soarelui ; efectul toxinei este s
organele devin mai liniştite şi prin urmare mai rezistente.

După Umnus, toxina care produce simptomele bolii cu exc
eritemului datorită pigmentului dicroic, joacă totuşi un rol în p
cerea bolii.

Umnus se întreabă dacă eritemul aparţine imaginii clini
bolii porumbului la animale, dat fiind că el consideră colorantu
un adjuvant al toxinei.

In urma experienţelor sale, el ajunge la următoarele concluzii :

1) Boala porumbului la animale şi pelagra la om par a fi boli identice.

2) Amîndouă sînt produse de aceeaşi cauză, adică de o toxină solubilă în alcool şi un colorant dicroic (fluorescent).

3) Pelagra şi fagopirismul sînt boli de intoxicaţie sensibilizatoare.

Dacă boala porumbului şi pelagra ar fi identice, ceea ce după părerea noastră este departe de a fi demonstrat, eritemul considerat pînă în prezent ca fiind strîns legat de imaginea clinică a pelagrei, ar pierde importanţa sa, pelagra devenind posibilă astfel fără eritem.

O anchetă în regiunile unde porumbul alb se cultivă pe o mare întindere ar fi de dorit, pentru a vedea dacă nu se întîlnesc cazuri de manifestaţiuni nervoase sau de diaree pelagroasă şi dacă în general celelalte simptome, în afara eritemului, corespund celor din pelagră. Pînă în prezent anchetele noastre nu au găsit astfel de cazuri.

Numai atunci vom putea susţine că eritemul nu este ceva esenţial în tabloul clinic al pelagrei, fapt ce nu poate să zdruncine constatarea lui V. Babeş că eritemul nu este nici cauza şi nici prima manifestare a bolii, precum se poate admite că boala porumbului, provocată şoarecilor şi pelagra, ar putea avea anumite fenomene patologice comune, adică ar fi boli analoge.

De altfel Umnus însuşi recunoaşte că sînt diferenţe esenţiale între imaginile clinice ale acestor 2 boli.

Se poate bineînţeles invoca pentru aceste diferenţe că prima este o intoxicaţie acută şi că a doua este o stare cronică.

De altfel toţi cei care s-au ocupat de studiul fotodinamic, discutînd natura procesului patologic datorit unei substanţe colorante, au vorbit de eritemul pelagros, dar de loc de pelagră şi de tulburările sale intestinale, atît de alarmante, sau de simptomele nervoase etc, fenomene ce nu au nimic de a face cu fotodinamia.

O acţiune fotodinamică a colorantului dicroic al porumbului nu ar putea avea loc decît pe părţile descoperite ale corpului şi acolo unde colorantul se găseşte într-adevăr depus în contact direct cu celulele ţesutului.

V. Babeş a descris un bogat depozit de pigment galben cu caractere de lipoide în pielea alterată mai ales în stratul bazai al epidermei pelagroşilor.

Umnus, ca toţi partizanii ipotezei fotodinamice, a lăsat de o parte această chestiune, pe care noi o vom ataca în capitolul de histologie patologică a pielii pelagroşilor.

5. IPOTEZE MICROBIENE

Cu toate că pelagra nu se prezintă ca o boală infecţioasă, s remarcat încă de la începutul studierii ei că anumite manifestă indică că nu este vorba numai de o denutriţie, de o foame cronic nici de o inaniţie produsă numai prim insuficienţa alimentară a porum bului, ci că boala prezintă anumite caractere analoge endemiilor sa epidemiilor. într-adevăr, boala este endemică, periodică, sezonier mai ales în manifestările ei inflamatorii ale pielii şi ale tubului digesti Numai după ce s-a pretins că porumbul necopt şi stricat este cel c provoacă boala, s-au cercetat în acest porumb stricat şi în org nismul pelagroşilor microbii specifici. Am văzut că Ballardi în 1844 afirma să fi găsit pe porumb, mai ales pe porumbul strica o ciupercă, *Verdaram,* care ar provoca boala. Această idee a fo susţinută de Roussel şi Lombroso.

De la începutul cercetărilor bacteriologice s-a căutat în porum şi în produsele sale, precum şi la pelagroşi, microbi ; Najochi 1881 găseşte nu numai în boabele de porumb dar şi în sîngele organele pelagroşilor un bacii pe care îl denumeşte *Bacterium maia* Neusser, puţin timp după aceea, studiind pelagra în Tirol şi România, presupune că acest microb produce pe porumb o substan din grupul glucozidelor, care prin descompunere în intestin, determi formaţia toxinelor pelagrogene (autointoxicaţie).

Este adevărat că Boreggi găseşte microbul în sîngele pelagr şilor, dar numai atunci cînd există ulceraţiuni intestinale de ori natură, în timp ce Cuboni nu-l găseşte niciodată în sînge ci num în boabele de porumb şi în dejecţiunile diareice ale pelagroşilor, ce ce-l face să socotească pelagra ca o micoză intestinală.

în sfîrşit, cercetările lui Paltauf şi Heider care în 1 recunoşteau în acest microb bacilul comun al cartofului şi pe ca l-au găsit o singură dată în dejecţiunile pelagroşilor, au putut înlătu definitiv acest microb din etiologia bolii.

Nici sporii de *Aspergilllus fumigatus,* descrişi de către Ceni, n microbii lui Vassale, care găseşte un bacii particular în gland lui Lieberkuhn, nici cei ai lui Wolf, care găseşte în siîngeile pe groşilor un mare bacii, nu au fost găsite de noi.

Vom reveni asupra cercetărilor personale în capitole speciale.

Ipoteza lui Tizzoni

Tizzoni publică în 1907 o lungă serie de comunicări asupra unui microb izolat de către el din porumb şi din organele pelagroşilor, pe care-l socoteşte ca microbul bolii şi îl numeşte „streptobacilul polimorf al pelagrei".

Tizzoni găseşte la pelagroşi şi în cadavre, în formele acute în sînge, în dejecţii şi în porumbul avariat un microb care se prezintă ca un streptococ, ca un bacii, ca un stafilococ, sau chiar ca o ciupercă superioară. Ar fi un microb ciînd gram-pozitiv, cînd gram-negativ. Eu am văzut microbii arătaţi de Tizzoni, care în culturi şi la microscop se prezintă ca streptococi, destul de lungi şi mari, cum se găsesc într-o serie de boli ca microbi secundari. I-am găsit adesea în flegmoanele pelagroşilor şi chiar plecînd de la aceste regiuni, adesea în organele pelagroşilor, formînd mici embolii, sau în mici noduli embrionari vasculari sau perivasculari, în creier, în pulmon, în ficat, în capsula suprarenală etc.

Nu am găsit streptococi în sîngele pelagroşilor.

Descripţia polimorfiei microbului, ne autorizează să presupunem că este vorba de culturi impure. Cu aceste culturi Tizzoni şi elevii săi afirmă că au obţinut toate probele de specificitate pentru pelagră.

Veroni ar fi produs cu aceste culturi cobailor şi maimuţelor, toate leziunile pelagroase.

Perucci cultivă microbul pe bulion cu precipitat de ser pelagros. După cîteva zile, se dezvoltă formaţiuni rotunde în diplococ, în grup, sau în lanţuri. Microbii sînt mobili, ei rezistă la 80°, sînt hemolitici; sub formă de streptococ, ei sînt gram-negativi ; sub formă de stafilococ, gram-pozitivi. Pentru a dezvolta bine cultura, trebuie ca ea să conţină s'înge de iepure şi să nu conţină ser uman. Aceste cercetări păcătuiesc prin baza lor, căci dacă nici noi, nici G. F. Dicke, nici Cezar Bianchi, nici Agazzi, nici Raubitschek n-am putut găsi în sute de cazuri un astfel de microb, nici în sînge, nici în organele pelagroşilor, nici în alte părţi, înseamnă că un astfel de microb nu există.

Tizzoni şi colaboratorii săi afirmă nu numai a fi găsit microbul pelagrei, dar ei pretind să fi transmis boala maimuţei prin aceste culturi ; ei găsesc precipitate specifice în sîngele pelagroşilor şi prepară chiar un vaccin care conferă imunitatea contra pelagrei.

După Tizzoni, se ajunge mai sigur la imunizarea animalelor prin culturi atenuate la o temperatură ridicată. Un mare grad de imunitate se obţine cu culturi atenuate timp de 1/2 oră la 100° C sa timp de o oră la 90° C.

In primul caz, animalul obţine o rezistenţă maximă şi în ace caz el rezistă injecţiilor intraperitoniale de culturi virulente timp 54 de zile. Examenul bacteriologic este negativ.

Este o identitate absolută între culturile obţinute direct de porumb şi cele obţinute de la om, ceea ce dă posibilitatea de a obţi o perfectă imunitate întrebuinţînd pe primele.

Tizzoni recunoaşte el însuşi că aceste fapte sînt totuşi absol insuficiente pentru a rezolva o problemă de o aşa mare importanţ dar el crede totuşi că este calea care ar trebui să fie urmată pent a ajunge la soluţionarea problemei.

Aceste lucrări sînt un bun exemplu pentru autosugestia anumit autori, care dominaţi de ideile lor preconcepute, dispreţuiesc realitat şi nu văd în experienţele lor că ceea ce corespunde ipotezelor şi rezu tatele lor nu este nimic altceva decît confirmarea ideii lor pr concepute.

Tizzoni a avut de altfel o scuză pentru intransigenţa de a v să probeze rolul etiologic al streptococului său, care de altfel găseşte — cu toate că rar — în leziunile interne pelagroase. Mai a eritemele şi bulele precum şi flictenele, ca şi eritemul şi infiltra adesea purulentă care se produce în pielea descoperită a pelagroşil conţin adesea microbi secundari, streptococi, stafilococi, difteri sau bacili saprogeni. Dar cultivîndu-i şi experimentîndu-i pe anim sau pe om, nu am putut niciodată nici produce pelagra, nici găsi raport de specificitate cu pelagra. Mai ales în enteritele şi diare pelagroşilor se găsesc adesea streptococi, dar tot fără caracter de s cificitate ; este vorba mai degrabă de streptococi lungi şi piogeni. V reveni asupra microbilor din intestinul pelagroşilor.

V. Babeş a constatat şi reprodus în planşe în 1901 în 2 caz de paralizie, în substanţa corticală a creierului cu alte semne iritaţie, vase prezentînd o proliferare endotelială pronunţată, mînd mici nuclei în peretele vascular şi în interiorul vaselor ; în locul acestor noduli, streptococi de ajuns de lungi, cu caractere streptococ piogen. In aceste cazuri, microbul nu a determinat polinucleoză, nici necroză ; este vorba desigur de un streptococ acţiune mai lentă şi locală care a putut pătrunde prin piele sau intestinele lezate, ce conţin streptococi. Streptococii găsiţi de că noi nu prezintă nici un caracter descris de Tizzoni.

6. IPOTEZE PARAZITARE

Aproape fiecare nouă descoperire în domeniul etiologiei bolilor infecţioase, epidemice sau endemice a fost aplicată pelagrei.

Astfel, după ce s-a recunoscut rolul protozoarelor în etiologia atîtor epidemii, după ce V. Babeş a găsit în 1907 că atoxilul care posedă o acţiune terapeutică de netăgăduit în tripanosomiaze şi în alte boli parazitare, posedă de asemenea o acţiune analogă în pelagră, el a căutat în pelagră astfel de microorganisme. Întîi fără succes, dar în 1900 examinînd pielea pelagroşilor şi mai ales erupţiile recente epiteliale şi dermice, el a găsit în frotiul şi în secţiunile de piele, formaţiuni asemănătoare celor mai mici corpusculi Negri (din turbare), adesea în interiorul celulelor epiteliale, dar de obicei extracelular.

Este vorba de corpusculi rotunzi de 2—6 microni, coloraţi în roşu cu Giemsa şi avînd în centrul lor unul sau două formaţiuni vacuolare rotunde sau ovalare, conţinînd fiecare un grăunte albastru. Departe de a putea să tragă concluzii şi constatări, care au fost arătate în culegerea de lucrări a institutului nostru asupra pelagrei, publicate de către Academia Romînă datorită lui Babeş şi Buşilă, autorul se ţine azi în rezervă. Totuşi el a găsit în forma nervoasă şi paralitică a bolii, în rădăcinile posterioare şi adesea în ganglionii spinali, formaţiuni mai mari rotunde sau ovalare de un diametru de mai mulţi microni, colorate în violet cu Giemsa şi care conţin formaţiuni fuziforme sau calieiforme. Este probabil vorba de paraziţi a căror localizare lasă să se bănuiască că ar putea să fie un raport oarecare între aceşti corpusculi şi pelagră. Totuşi, el s-a pronunţat cu cea mai mare rezervă asupra interpretării acestor fapte.

Alţii, ca Taylor, fără a avea probe în sprijinul lor sau Perroncito, care crede să fi găsit un protozoar în descuamaţiile pelagroşilor, sau Ravici, care presupune că este un tripanosom transmis de către păsări care determină boala, sau comisia engleză de pelagră, care descrie corpusculi curioşi în lichidul cerebrospinal al pelagroşilor, toţi aceştia nu ezită să declare că formaţiunile descrise de ei sînt paraziţi ai pelagrei. Vom reveni asupra teoriei lui Sambon, care bazîndu-se pe rezultatele obţinute de mine cu atoxilul contra pelagrei şi pe mononucleoza sîngelui pelagroşilor, afirmă că pelagra ar fi o sporozooză al cărui parazit ar fi transmis de o *simulia.*

O altă formaţie, pe care Babeş a găsit-o în rădăcinile posterioare şi în ganglionii spinali ai pelagroşilor, va fi descrisă la capitolul de histologie a pelagrei.

Roberts afirmă fără probe că un ţînţar ar transmite pelag
la fel şi Sieber şi Garrison şi în fine Cazacu afirmă că boa
fiind sezonieră, trebuie să fie transmisă de către insecte, fără a preci
nici specia insectei şi nici cea a parazitului.

Cazacu, bazat pe o statistică pe care a făcut-o, susţine
maximum de cazuri de pelagră nu se produc în lunile de primăvar
cum se crede de obicei, ci totdeauna în lunile calde, cu maximum
vegetaţie şi în special în luna mai. Atunci cînd vegetaţia întîrzia
ajunge la maximum în luna iunie, pelagra intime de asemeni şi-
atinge maximul în această din urmă lună (1912).

Or, spune autorul, teoria zeistă sau toximaidică, fotodinami
sau fotobiologică, nu explică deloc această concordanţă perfectă
maximului de pelagră cu maximul de vegetaţie.

Acest fenomen confirmă mai degrabă părerea că pelagra
este o otrăvire prin porumb bun sau rău ci că provine din alte cau
necunoscute ; el indică ca un adevărat factor o vieţuitoare, a căr
evoluţie este în strînsă legătură cu acest anotimp.

Această analogie în ceea ce priveşte legătura cu sezonul şi
interpretarea cauzei sale, ne face să credem într-o analogie rea
între factorii provocatori ai malariei şi ai pelagrei, dar trebuie
căutăm această vieţuitoare.... cu sau fără simulia. Această teorie es
lipsită totuşi de bază, căci numărul maxim de pelagroşi în timp
verii se explică uşor prin acumularea bolnavilor în această epo
şi în orice caz această simplă constatare, care desigur nu este regul
nu îngăduie deloc concluzii asupra etiologiei bolii. De altfel, autor
nu a văzut vieţuitoarea pe care o bănuieşte.

a) Ipoteza lui Sambon

Sambon a emis o altă ipoteză relativ la geneza pelagrei, incit
de cîteva contradicţii între anumiţi factori şi observaţii recente, d
mai ales nemulţumit de lipsa de probe experimentale indubitabile, ca
ar putea să susţină ipoteza zeitoxică.

La sfîrşitul anului 1905, Sambon, într-o comunicare făcu
înaintea medicilor asociaţi la Lancaster, a susţinut că pelagra este
boală parazitară. Autorul a călătorit în toate ţările în care exis
pelagră, ca să verifice ipoteza sa.

După această ipoteză, parazitul necunoscut ar fi transmis pe
soanelor sănătoase prin intermediul unei muşte din familia simulidelo

Această muscă s-ar hrăni cu sînge ; se infectează întîi ea şi prin înțepătura pe care o face unui individ sănătos, îmbolnăveşte pe acesta din urmă.

Sambon se sprijină de asemeni pe constatarea lui V. Babeş asupra acțiunii atoxilului în pelagră, pentru a presupune un parazit protozoar, căci tocmai bolile cu protozoare sînt influențate de atoxil.

Pînă în prezent, Sambon nu a găsit nici un focar de pelagră, fără să găsească şi musca despre care vorbeşte.

Această coincidență este tot ceea ce Sambon invocă în sprijinul ipotezei sale. In schimb, el aduce contra ipotezei care este astăzi în curs, următoarele considerațiuni:

Ipoteza zeitoxică nu mulțumeşte îndeajuns o ipoteză bine fondată, fiindcă ea este în contradicție cu următoarele fapte: ,,Nu există nici o probă că pelagra n-ar fi existat în Europa, înaintea introducerii porumbului. Cultura de porumb ocupă o suprafață incomparabil mai mare decît suprafața regiunilor pelagroase; cu toate că nu există nici o probă în care să se arate că porumbul nu a fost expus stricăciunilor decît în anumite regiuni, este totuşi bine stabilit că sînt țări, unde porumbul este cultivat pe o mare întindere, fără ca pelagra să fie în stare endemică ; există cazuri de pelagră, unde s-a stabilit că nu s-a consumat niciodată porumb.

S-a observat pelagra chiar la copiii de sin ai căror părinți nu sînt pelagroşi.

,,Şi în afară de aceasta, nu există nici un fapt care să stabilească că porumbul avariat conține o substanță toxică, care introdusă în organismul unui animal ar produce această boală. Din contra, noua ipoteză dă o explicație naturală tuturor fenomenelor cunoscute în această boală. Ea explică cele două epoci ale bolii, cea de primăvară şi mica epidemie de toamnă, care coincid cu cele două perioade ale evoluției muştei. Ea explică de ce eritemul apare de preferință pe părțile descoperite ale corpului, fiindcă tocmai aceste părți sînt cele mai expuse înțepăturilor. Ea explică de asemenea de ce vîrsta cea mai favorabilă pentru contractarea bolii este maturitatea cînd țăranul lucrează mai mult la cîmp şi este mai mult expus înțepăturilor simuliei, copiii şi bătrînii fiind mai rar atinşi, fiindcă ei nu merg atît de des la cîmp".

Sambon, care a vizitat şi țara noastră pentru a-şi verifica ipoteza, a arătat unuia din noi (A. Babeş) şi alte fapte în sprijinul ipotezei sale.

Simulia se găseşte foarte adesea în regiunile nepelagroase, ce
ce nu-i de mirare căci nu înțepătura de simulie dă pelagra, ci num
înțepătura de simulie care a muşcat mai înainte un pelagros.

In ceea ce priveşte parazitul ipotetic, Sambon presupune
hematozoar ; în consecință, porumbul nu poate juca nici un rol, că
aceste hematozoare, nu pot fi întîlnite decît în organismul animal.

O observație prin care Sambon încearcă să-şi probeze sup
rioritatea ipotezei sale asupra celei toximaidice, este cea datori
anchetei sale în Italia făcută împreună cu Lavinder, SiIe
Nichols, Bleu şi Balp, anchetă făcută la Bergamo ; se găse
aci 2 comune separate de rîul Coldognolo. Nici una din aceste comu
nu cultivă porumbul, totuşi locuitorii se hrănesc cu porumb ca
vine din comuna Nocera-Umbra, situată la aproape 10 km. în u
din aceste comune, Probernegia, pelagra este endemică şi foa
răspîndită; în cealaltă, Nava, nu există pelagră. Aprovizionar
acestor 2 comune, se face din aceeaşi recoltă şi prin aceiaşi furn
zori. Explicația pe care o dă Sambon, este următoarea :

„In comuna în care a bîntuit pelagra şi care este irigată de m
xîuri cu un curs mai rapid, situate la mică distanță unul de altul,
găsit această muscă în mare cantitate şi în acelaşi timp larve depu
pe copacii (carex) care cresc abundent pe marginile apei.

In cealaltă comună indemnă de pelagră, unde lipsesc rîurile
unde regiunea este muntoasă,, simulia nu există.

Cînd un pelagros se instalează într-o comună indemnă de pelag
boala se limitează la acest caz, căci musca propagatoare lipseşt
cînd locuitorii comunei Îndemne trec în regiunea pelagroasă, s
expuşi muşcăturilor muştei infectate de pelagră şi astfel ei pot c
tracta boala".

Vorbim înadins de acest caz, fiindcă el ilustrează foarte bi
felul lui Sambon de a-şi susține ipoteza.

Este adevărat că exemplele din natură, ca acele din Bergamo,
putea să servească la întinderea teoriei parazitare, dacă s-ar fi pu
stabili în acelaşi timp că s-a reuşit să se pună în evidență preze
unui parazit izolat, spre exemplu în sîngele pelagrosului, care
exista de asemeni şi în corpul muştei. în acest caz, nu ar mai fi n
o îndoială că ipoteza lui Sambon ar fi cea adevărată şi ea ar
unanim acceptată.

Dar această probă nu a fost adusă pînă în prezent şi din acea
cauză ipoteza a fost primită de persoanele competente, cu to
rezerva.

Iată cum se exprimă Antonini, asupra acestei ipoteze :

„Noi nu avem idei preconcepute şi nici nu sîntem înclinaţi spre o rezistenţă absurdă, spunem numai că lungul şi obositorul drum parcurs pînă acum în studiul pelagrei nu va putea fi distrus fără probe de o valoare indiscutabilă şi care să poată rezista unui examen critic, făcut cu prudenţă după o matură deliberare".

Tot în acelaşi fel, dar cu mai multă preciziune, se exprimă unul din noi (V. Babeş) asupra acestei probleme, în discursul său la primul congres de patologie în 1911 la Turino :

1) Nu este de ajuns spune el, ca cineva să găsească în regiunile pelagroase o insectă care înţeapă şi care se hrăneşte cu sînge, pentru a avea dreptul să susţină bazat numai pe acest fapt, un raport etiologic între insectă şi pelagră, mai ales cînd această insectă se găseşte peste tot şi în mare abundenţă în regiunile nepelagroase *i* prezenţa simuliei în regiunile pelagroase nu este deci o probă în raport cu pelagra.

2) Din moment ce pelagra ca boală endemică a ţăranului care se hrăneşte cu porumb, este indiscutabilă şi exclusiv în legătură cu consumaţia porumbului, ar fi trebuit să se găsească un raport oarecare între insecta transmiţătoare de pelagră şi porumb.

3) Ar trebui să se arate că pelagra ca boală endemică (şi nu pseudopelagra) există ca o boală populară în regiunile unde populaţia nu mănîncă porumb.

4) Ar trebui să se demonstreze nu numai că în regiunile unde nu se constată simulia, pelagra nu există, dar că nu există în acea regiune nici o condiţie care ar împiedica declanşarea bolii.

5) Mai mult, ar trebui probe experimentale în care să se arate că pelagra se produce prin intermediarul simuliei.

6) Ar trebui să se stabilească un raport oarecare de specificitate între pelagră şi insectă.

7) Ar trebui să se găsească un parazit şi anume acelaşi în organismul pelagroşilor şi în simulia, pentru a afirma că există un raport etiologic între simulia şi pelagră.

Numai o astfel de insectă sau un astfel de parazit, care ar satisface aceste condiţii, ar putea fi considerat ca jucînd un rol esenţial în etiologia pelagrei.

Faptul că noi am găsit regiuni pelagroase, unde nu exista simulie, face să se dărîme tot edificiul ipotezei lui Sambon.

Condiţiile formulate de V. Babeş, pe care ar trebui să le îndeplinească o ipoteză plauzibilă asupra etiologiei pelagrei, ar trebui să

impună o apreciere tot atît de severă şi faţă de alte ipoteze şi special faţă de ipoteza toxomaidică.

Iată aci vederile lui Sambon:

Ipoteza toxomaidică ar trebui să aibe următoarele condiţii :

1) In toate regiunile unde se cultivă porumb ar trebui să fie lagră (condiţie nejustificată, căci nimeni nu pretinde că porum singur provoacă boala).

2) Această maladie să nu se producă niciodată la indivizii c nu consumă porumbul ca hrană. (Nimeni nu a arătat încă contra pentru adevărata pelagră endemică.)

3) Să fie stabilit prin experienţă că porumbul avariat prod pelagră (noi cităm cazuri şi statistici nendoielnice în sprijinul aces afirmaţii. Pelagra nefiind o boală a animalelor, această cerinţă este justificată).

4) Să se dea probe sigure că în porumbul avariat există o s stanţă toxică care injectată animalelor să provoace pelagra (acea condiţie nu este realizabilă, căci pelagra pare a fi o boală prop omului).

5) Să se arate că în cazurile unde ipoteza se loveşte de fa contradictorii, contradicţia să fie numai aparentă (a se vedea cap lele respective).

6) In sfîrşit, ar trebui să se găsească probe experimentale p care să se probeze că boala cu simptome analoge pelagrei, întîl în alte părţi unde nu se consumă porumb, nu este pelagră (pseu pelagra). (Noi nu cunoaştem cazuri de pseudopelagra cu leziun simptome absolut identice ca cele ale pelagrei şi cu caracter endem

Este de ajuns să observăm că Sambon nu pare să cunoa punctul nostru de vedere destul de larg expus în această lucr De altfel, ipoteza sa nu cîştigă nimic combătînd o alta,

Sambon a emis o ipoteză şi este departe de a pretinde s găsit o soluţie la etiologia pelagrei.

Toate ipotezele noastre sînt emise în absenţa soluţiilor def tive şi ele stau în picioare, atît timp cît, cu ajutorul lor, putem cepe mai bine tabloul acestor fapte cunoscute.

Dar un singur fapt, care nu intră în cadrul unei ipoteze, este ajuns pentru a determina părăsirea ei, este de ajuns deci că : 1 ipoteza lui Sambon nu intră porumbul şi nici mizeria, şi 2) noi constatat prezenţa pelagrei în regiunile fără apă cu un curs rapi fără simulii ; iată cum ar putea fi părăsită ipoteza sa, iată de asem anchete care răspund cu prisosinţă acestor condiţii.

Ancheta lui Sambon în România. In 1911 în luna august, Sambon a venit în ţara noastră ca şef al comisiei de pelagră din Londra, întovărăşit de dr. Chalmesse,

Scopul lor era să vadă dacă la noi există această coincidenţă, pe care el a constatat-o în toate ţările vizitate pînă atunci (Portugalia, Italia, Austro-Ungaria etc), adică coincidenţa între pelagră şi musca *simulis.*

Cu ocazia acestei vizite, unul din noi (A. Babeş) a putut să se informeze foarte complet asupra ipotezei lui Sambon, chiar de ia însăşi autor. Primul scop al acestei călătorii a fost judeţul Roman, unde se găseşte una din localităţile cele mai bîntuite şi anume Doljeşti, formată din 2 comune.

Una din aceste comune, Burieneşti, care este situată la aproape 12 km de pelagrozeria din Pănceşti, a fost pînă în 1905 comuna cea mai încercată de pelagră din judeţul Roman. Terenul este foarte accidentat, avînd spre sud un lanţ de coline. Acolo curge rîul Radian, care are pe alocuri un curs rapid.

Simulia nu trăieşte izolată ca ţintarul, ci în grupuri ca ruda sa, musca eolumbaci. Ea depune ouăle pe tufele unei varietăţi de *Tufa angustifolia* (carexul) şi în locurile unde este mai adăpost, adică acolo unde din cauza rapidităţii cursului, duşmanii, adică broaştele etc nu pot ajunge cu uşurinţă. Coconul are forma unui papuc de culoare cafenie. Mulţi din aceşti coconi erau goi, alţii aveau omizi. Omida simuliei este albă, corpul avînd forma unui dovlăcel de 1 cm—IV2 cm. Partea dinainte este mai mică şi are 2 labe aproape de cap. Corpul se subţiază spre mijloc, şi partea posterioară se umflă şi *se* turteşte.

Frunzele care adăpostesc această larvă par adesea vestejite avînd culoare galbenă-maro. Această distrugere de clorofilă este datorită în parte, fără îndoială, actului vital al acestei insecte.

Pentru a doua anchetă s-a ales judeţul Covurlui. Aci simulia seamănă perfect ca formă larvară, celei din Burieneşti, dar aci nu s-a găsit musca.

A treia anchetă a fost făcută în judeţul Ilfov, în comunele Stoeneşti — Floreşti şi Hereşti. Şi aci au fost confirmate constatările din judeţul Roman şi Covurlui ; carexul era acoperit de cuiburi de simulie. Cea mai mare parte din larve erau eşite din coconi.

Rezultatul final al acestor anchete a fost confirmarea faptului că într-adevăr şi la noi, pelagra coincide cu prezenţa simuliei şi că există în aparenţă o relaţie între intensitatea epidemiei şi cuantumul

de simulii, dar care poate fi numai întîmplătoare, avînd în vede numărul restrîns de comune comparate.

Sambon explică micul număr de pelagroşi comparat cu imens număr de simulii, spunînd că nu este suficient ca musca să fi înţep un pelagros pentru ca o înţepătură ulterioară să fie fatală unui divid sănătos, căci infecţia nu este decît superficială. Picătura sînge suptă de la un pelagros serveşte de hrană acestei insecte. razitul găseşte în corpul insectei o tonificare probabil şi se înmulţe în acelaşi timp. O înţepătură de simulie nu va fi fatală omului de atunci cînd tot corpul ei va fi invadat de parazitul fortificat.

Această muscă este foarte mică, aproape o treime dintr-o muscă mestică. Ea este foarte expusă pieirii, cei mai de temut duşmani îi animalele mari, care păsoînd în apropierea nurilor, le distrug cuibur

Experienţa făcută la Burieneşti de către A. Babeş. Constată descrise în capitolul precedent, precum şi explicaţiile date de torul acestei ipoteze, au avut ca efect concepţia unei experie care ar putea arunca oarecare lumină în această problemă.

La Burieneşti cu 5 ani în urmă, o mare parte a carex-ului a distrus de către vitele ţăranilor care primiseră dreptul de a le să pască în aceste locuri. Pe de altă parte, dr. Vasiliu a const că de 5 ani la Doljeşti pelagra era în descreştere continuă, fapt ce atribuise ameliorării alimentaţiei din această comună, amelio adusă de administraţie pentru populaţia care suferea de această bo

S-a proiectat extirparea simuliei din această localitate, unde 20 de ani există o statistică despre pelagră.

După o inspecţie minuţioasă a albiei rîului, s-a stabilit aproxim întinderea cuiburilor de simulie, constatînd că ele lipseau în pă rîului unde se găseau acum păşunile şi de unde carex-urile dispăru

Din contra, în regiunile inaccesibile vitelor şi mai ales a unde rîul era la adăpostul curenţilor de aer şi ale razelor directe soarelui şi unde cursul apei este mai rapid s-au găsit în număr f mare, cuiburi de simulie. Aceste regiuni aveau o întindere re mică, aproape 1 km din cei 3 şi V2 ai lungimii rîului.

La 17—18—19 august s-a smuls cu ajutorul ţăranilor din local tot carex-ul din locurile unde se găsiseră urme de simulie. S-au s aproape 2 care de carex care erau pline pe foile lor de sute de de coconi şi larve de simulie. S-a amestecat acest carex cu tr uscată şi i s-a dat foc. In acest fel, înlăturarea simuliei s-a aproape complet. Şi în fiecare lună s-a inspectat rîul, întîlnind foarte rar cîteva foi de carex cu cîţiva coconi.

Cum această experienţă s-a făcut la o epocă cînd simulia de toamnă nu se dezvoltase încă, o nouă infecţie este aproape exclusă.

Dacă există într-adevăr o legătură între simulie şi pelagră, experienţa de la Burieneşti va avea un efect vizibil dacă nu în toamna aceasta, ci cel puţin în primăvara viitoare, fiindcă cazurile de pelagră pînă la iarnă trebuie să fie mai puţin numeroase decît anul trecut şi în general, decît în ultimii 5 ani. Dacă în toamnă nu se observă nici o schimbare evidentă în cursul epidemiei, boala măcar în primăvară ar trebui să se producă cu greutate, muştele din toamnă fiind foarte puţin numeroase. De altfel, este evident că efectul experienţei noastre nu se va putea observa decît în micile epoci de pelagră, adică toamna, căci musca fiind omorîtă toamna, cînd ea nu zboară, ea nu mai poate produce înţepături. In acest sens a înţeles Sambon experienţa noastră.

Semnele vizibile de pelagră pot să se producă mult mai tîrziu şi cum Sambon consideră eritemul ca un simptom caracteristic al bolii, va trebui isă aşteptăm un an sau doi pentru a aprecia efectul experienţei noastre.

Dr. Vasiliu a urmărit îndeaproape toate cazurile de pelagră oare s-au produs la Burieneşti, făcînd dese inspecţii în această localitate, în luna mai a anului următor s-a întreprins o nouă distrugere a carexului care crescuse din vechile rădăcini şi care erau pline cu larve de simulie. De această dată distrugerea nu s-a mai făcut prin foc — din anumite consideraţiuni — ci prin apă opărită, introducîndu-se într-un cazan cu apă care clocotea, succesiv, tot carexul cules de ţărani.

în 1912, făcîndu-se statistica noilor cazuri de pelagră s-a stabilit că nu erau decît 2 bolnavi care prezentau simptome caracteristice ale pelagrei, ei fiind sănătoşi cu un an în urmă. Un al treilea caz nu poate fi considerat ca concludent, pentru că bolnavul a declarat că ar fi avut cîteva tulburări în anul precedent şi nu a vrut să spună la nimeni.

Această experienţă nu a fost demonstrativă, fiindcă după statisticile care ne-au fost puse la dispoziţie de către medicul judeţului respectiv — statistici din ultimii 6 ani — reiese că mai sînt ani, cînd numărul noilor pelagroşi din comuna Burieneşti a fost tot atît de mic.

b) Ipoteza lui Alessandrini

Alessandrini ca şi Sambon, încearcă să scoată din cauză porumbul.

El conchide din experienţele sale că pelagra nu poate fi cauzată de porumb, pentru că mulţi pelagroşi nu au mîncat în viaţa lor po-

rumb şi că pelagra există de asemenea în regiunile unde porumbul se cultivă, în timp ce ea lipseşte în ţările foarte bogate în porur (afirmaţii gratuite).

Pentru Alessandrini boala este de origine hidrică. Boala declară mai ales în ţările unde apa potabilă este luată de la o mi profunzime, e tulbure, e infectă.

Acolo unde apa potabilă este bună, fiind scoasă din puţuri adî $au bine închise, sau e luată de la izvoare, pelagra nu există.

Ceea ce face apa pelagrogenă, este faptul că ea ar conţine l vele unui vierme nematod din familia piluridee, care pătruns în ganism determină leziuni caracteristice de pelagră.

Nu credem că este necesar să vorbim mai mult despre acea ipoteză atît de puţin întemeiată pe fapte şi plină de contradic precum reiese mai ales de la ultimul congres al pelagrei de Bergamo (1912), unde nici o voce nu s-a ridicat în favoarea ei.

Alessandrini şi Sala revin asupra teoriei primului au expusă mai sus, arătînd de data aceasta că nu germenii apelor po bile ar constitui cauza pelagrei ci marea bogăţie a apelor în a silicic. Noi credem că şi de data aceasta autorii nu sînt pe calea bună pentru a rezolva problema etiologiei pelagrei, căci distribu apelor bogate în silicat, nu are nici un raport cu distribuţia pelag

7. IPOTEZELE „FORMEI SPECIFICE"

a) Ipoteza avitaminozei

După Cazimir Funck, directorul laboratorului de ch fiziologică din Londra, pelagra trebuie să fie aşezată în categ bolilor pe care el le-a denumit „avitaminoze", sau mai bine zis „ de deficienţă". Printre aceste boli, beri-beri ocupă primul loc, a beri-beri experimental al pasării, *(polineuritis galinorum),* scorb experimental, maladia lui Barlow, cărora se mai pot adăuga î boala provenind din nutriţia cu făinoase (afta tropică), *neuritis picala endemica,* spasmofilia copiilor, osteomalacia etc.

Cauza comună a tuturor acestor boli ar fi că bolnavii se hrăn timp îndelungat (mai multe săptămîni sau luni) şi fără întrerupere un singur aliment, pîine, făină, orez, porumb, lapte fiert.

Autorul împarte simptomele avitaminozelor în cinci grupe. S tomele pelagrei şi anume leziunile gastrice şi intestinale, erit tipic al pielii şi simptomele centrilor nervoşi ar constitui grup

cince-a. Simptomele diferitelor grupe de avitaminoze se găsesc adesea combinate, astfel găsim spre exemplu beri-beri combinat cu pelagra sau cu scorbutul, fapt ce ne arată o înrudire între aceste boli.

Leziunea primitivă în toate aceste boli ar fi în centrii nervoşi : creier sau măduva spinării.

Un fapt caracteristic în avitaminoze este acela că se pot vindeca fără nici un remediu particular, ci prin simpla hrană bogată în vitamine. De exemplu beri-beri este combătut cu succes dacă se adaugă alimentelor cartofi, drojdie de bere, lapte nefiert, alimente cunoscute ca bogate în vitamine.

Se poate accelera chiar vindecarea prin injecţii de vitamine extrase din alimentele ce conţin vitamine în abundenţă. Funck extrage vitaminele din tărîţele de orez sau din drojdie. Se pot extrage de asemenea din lapte şi carne. Procedeul este oarecum simplu, cu atît mai mult cu cît nu este nevoie să obţinem vitamina pură ci o vitamină brută chiar din punct de vedere terapeutic ea este preferabilă primei.

Procedeul este următorul : extractul -se face prin alcool şi după evaporaţie se lasă să se hidrolizeze 2 ore cu SO_4H_2 (5%). Acest hidrolizat va fi tratat cu o soluţie alcoolică de $S0_4Ag_2$ pentru a elimina clorul şi după aceea cu NO_3H şi cu NChAg pînă ce soluţia dă un precipitat brun, cu Ba (OH_2). Soluţia astfel saturată de Ba este tratată cu o soluţie amoniacală de AzOsAg, pînă ce nu se mai produce nici un fel de tulbureală. Precipitatul astfel obţinut este descompus după spălare cu H_2S. Ultimele urme de Ba sînt îndepărtate cu SO_4H_2 în soluţie slabă. în sfîrşit, lichidul va fi concentrat la vacuum. După ce s-a adăugat alcool şi după ce s-a ţinut cîtva timp la vacuum, se obţin cristale incolore cu punctul de fuziune la 233°C, relativ puţin solubile sau dizolvîndu-se greu în H_2O sau în C2LÎ6O la frig. Această substanţă a fost denumită de către Funck vitamina beri-beri (s-au extras 0,4 g de vitamină dintr-o cantitate de 50 kg de tărîţe de orez).

Cercetări ulterioare au arătat că această substanţă nu este omogenă ; s-a reuşit totuşi a se obţine o substanţă pură prin cristalizarea fracţionată a vitaminelor. Prima fracţiune de cristalizare are formula brută de C_6H_{20} AZ_4O_2.

Se obţine astfel o substanţă analogă drojdiei de bere. Formula vitaminei este aceeaşi cu aceea a picratului de acid nicotinic şi se pare că această substanţă este chiar asociată vitaminei. S-a stabilit că acidul nicotinic produce o uşoară acţiune nicotinică (porumbeii întrebuinţaţi în beri-beri experimental se însănătoşesc pentru cîtva

timp după ce au primit o injecţie de 1 cg de acid nicotinic). Vitami
nele sînt foarte răspîndite în lumea animală şi vegetală şi se poat
spune că aproape nu există un aliment care să fie lipsit de ele
Substanţele bogate în vitamine sînt : tărîţa de orez, drojdia, cartofi
varza verde, după aceea laptele, carnea, untura de peşte. Alimente
pierd adesea conţinutul lor în vitamină atunci cînd sînt gătite. Orez
pierde vitamină prin decorticare, vitaminele sînt distruse de căldură
mai ales legumele uscate sau cele din conserve nu conţin vitamin
în aceeaşi proporţie ca în stare proaspătă.

Lipsa de vitamine în alimentaţie se anunţă printr-o inapeten
totală; dacă regimul sărac în vitamine continuă, avitaminozele
declară.

La început organismul acoperă cu rezervele -sale nevoile de vit
mine, făcînd mai întîi apel la ţesuturile cele mai puţin importante
încetul cu încetul la ţesuturile mai delicate şi esenţiale, chiar
sistemul nervos. Acesta din urmă are nevoie pentru funcţionare
multe vitamine şi el produce tulburări serioase cînd vitaminele sî
scăzute ; astfel apar tulburările funcţiunilor sistemului nervos,
caracterizează toate avitaminozele.

Ca probă că toate aceste tulburări sînt datorite lipsei de vit
mine, este faptul că boala dispare imediat cînd se înlocuieşte regim
sărac în vitamine printr-unul bogat.

Cu toate că există oarecare analogie între beri-beri, scorbut
pelagră, nu s-a reuşit a reproduce totuşi experimental pelagra
animalele supuse unui regim sărac în vitamine, lucru ce a fost re
lizat cu beri-beri şi scorbut.

S-a dovedit prin experienţe că porumbul conţine cantităţi
antiberi-beri, fiindcă porumbeii bolnavi de beri-beri au fost vindec
printr-o alimentaţie cu porumb.

în grăunţele de porumb precum şi în grîu, orez, se găseşte in
diat sub stratul celular superficial, un al doilea strat bogat în săru
grăsimi şi proteine. Acest strat conţine vitamine, în timp ce in
riorul bogat în amidon nu conţine deloc.

Porumbul conţine în embrionul său care se găseşte în par
inferioară a bobului şi care trece astfel în tărîţe împreună cu coa
depozite bogate în proteină, grăsime şi sare, în aşa fel încît ac
embrion conţine 30% de asemenea substanţe, în timp ce grăunţ
întregi nu conţin decît 5°/o.

Prin curăţare, orezul ca şi porumbul, precum şi griul, pierd conţinutul lor în vitamine, în grăsimi, care sînt atît de indispensabile organismului omului.

Tărîţa obţinută prin curăţarea (decorticarea) orezului sau porumbului este foarte bogată în vitamine. Funck a izolat vitamina conţinută în tărîţa orezului şi prin injecţii cu cantităţi minimale — 4 mg de vitamină — el a reuşit să vindece în 2 ore porumbei bolnavi de beri-beri experimental. Totuşi el n-a putut extrage vitaminele conţinute în tărîţa de porumb. Funck susţine că în toate cazurile unde porumbul a fost administrat integral, pelagra a încetat, fapt ce nu s-ar fi putut observa niciodată la acei care se hrănesc cu altfel de porumb.

Maeaulay ne spune, că la Capetown epidemia de pelagră şi de scorbut a dispărut complet de cînd s-a introdus în acest ţinut obiceiul de a hrăni oamenii cu porumb nedecorticat.

Dar această frumoasă teorie nu poate fi susţinută pentru pelagră fiindcă :

1) Ţăranul nostru consumă o făină de porumb căreia nu-i lipseşte nici tărîţa nici grăsimea, căci chimistul institutului nostru, A. Babeş, a arătat că această făină conţine aproape 4% grăsimi, ceea ce după Funck este suficient pentru sănătate.

2) Cu cît ţăranul e mai sărac, cu atît consumă făină de porumb integral în mai mare cantitate, ceea ce după Funck nu ar putea să provoace pelagra, ci din contra ar putea să o vindece. Dar în realitate el suferă de pelagră. Mai mult, ţăranul nostru, mai ales cel pelagros, consumă în afară de porumb o cantitate de alimente care după Funck sînt bogate în vitamine.

3) Funck citează două experienţe pe care le ia ca bază pentru a afirma că pelagra provine dintr-o lipsă de vitamine :

— în Rodezia într-o închisoare, jumătate din deţinuţi au fost hrăniţi cu porumb măcinat într-o moară cu abur şi toţi au făcut o boală numită zeism, pe care Funck din greşeală o confundă cu pelagra ; cealaltă jumătate de deţinuţi care au fost hrăniţi cu porumb măcinat cu mîna nu au făcut boala. Cei ce au căzut bolnavi de zeism, din cauza fainei de porumb măcinată la moara cu vapori, s-au însănătoşit de îndată ce li s-a administrat făina de porumb măcinată cu mîna.

— o gravă epidemie de scorbut însoţită în parte de semne de pelagră a izbucnit la Capetown. Ea provenea din. consumarea porumbului decorticat şi măcinat la morile cu aburi. Aceste cazuri s-a[...] vindecat cu porumb măcinat cu mîna.

Cele două observaţiuni sînt cu totul eronate, fiindcă bolnavii n[...] sufereau de pelagră caracteristică, ci de alte boli. Mai mult, porumb[...] şi făina de porumb măcinate cu mîna nu vindecă pelagra. La no[...] din contra, cei care se hrănesc cu făină de porumb măcinată c[...] mîna, nedegresat şi nedecorticat, sînt cei care se îmbolnăvesc c[...] pelagră, în timp ce locuitorii oraşelor precum şi ţăranii înstăriţi ca[...] consumă făină de porumb măcinată fin, cu tărîţa îndepărtată, sufe[...] mal puţin de această boală.

Totuşi, noi am întreprins o serie de experienţe de la publicar[...] celor de mai sus, în scopul de a elucida argumentele principale e[...] primate de Funck în ceea ce priveşte pelagra.

Funck afirmă că porumbul integral fiind un aliment compl[...] hrana cu acest porumb ar satisface perfect nevoile unei nutriţii r[...] ţionale, dar, măcinînd porumbul şi trecîndu-l prin site el pierde co[...] ţinutul în vitamine absolut necesar omului. Locul acestei vitami[...] fiind în scoarţă, ea cade în tărîţa atunci cînd porumbul este cernut [...] în consecinţă porumbul cernut nu constituie un aliment complet.

Pe de altă parte, grăsimea porumbului găsindu-se în embrion[...] ce trece în tărîţe, făina cernută de porumb este degresată, deci put[...] spune în consecinţă că cu cît o făină de porumb conţine mai puţi[...] grăsimi, cu atît ea conţine mai puţine vitamine. Pentru a ne [...] seama întrucît această afirmaţie a lui Funck poate fi aplicată făi[...] de porumb din Romînia, noi am dozat conţinutul în grăsimi în di[...] ritele mostre de făină de porumb romînesc, pe care le-am obţinut [...] la morile cu aburi, de la morile de apă, precum şi de la morile [...] mînă. In acelaşi timp am dozat grăsimea conţinută în tărîţele r[...] pective. Rezultatele obţinute ne-au arătat spre marea noastră s[...] priză că tărîţa, şi mai ales cea obţinută din porumbul măcinat [...] moara de mînă, nu conţine o mai mare cantitate de grăsimi de[...] făina, care n-avea decît 3,80 g'%; puţin mai mică este cantitatea [...] grăsime conţinută în făina obţinută de la o moară cu aburi [...] anume 3,60%. Tărîţa astfel obţinută nu este mai bogată în grăsi[...] decît tărîţa obţinută de la o moară de mînă (4,35 g % faţă de 4,05 g [...]

Dar Funck pretinde că făina de porumb trebuie să conţină [...] nimum 4% grăsimi pentru a avea de ajunse vitamine, în scopul p[...] zervării omului de „vitamine foame" şi de consecinţele sale, pela[...] Or în baza cifrelor de mai sus, putem spune că pelagrosul nu suf[...] de „vitamina foame", sau in orice caz boala sa nu a fost provoc[...]

de o insuficienţă vitaminică conţinută în făina de porumb. Dar noi am mers ceva mai departe, am hrănit miei, unii cu mămăligă amestecată cu alimente sărace în vitamine (făină, care după Funck nu conţine aproape deloc vitamine) şi alţii i-am hrănit cu tărîţe de porumb, cu ierburi etc, deci o hrană bogată în vitamine ; rezultatul a fost că animalele după ce s-au obişnuit cu acest regim nu au prezentat diferenţe esenţiale în dezvoltarea lor. O altă serie de experienţe se referă la afirmaţia autorului, că pelagra poate să fie vindecată mai ales la început, cînd se administrează bolnavului alimente bogate în vitamine. S-au supus 5 pelagroşi de la pelagrozeria din Pănceşti unui regim care a urmat indicaţiile lui Funck, adică cartofi, carne friptă, lapte, brînză, fructe etc. Totuşi bolnavii nu s-au însănătoşit, cu toate că regimul a fost continuat cîteva săptămîni, deci un timp de ajuns de lung; Funck susţine că însănătoşirea trebuie să aibă loc în cîteva zile. Din cauza unei lipse absolute de material, noi am fost în imposibilitate de a controla experienţele lui Funck în ceea ce priveşte beri-beri şi scorbutul. Ne place să credem că rezultatele pe care le-a obţinut sînt exacte. Totuşi, noi menţinem rezerve în ceea ce priveşte pelagra, cu privire la interpretarea avitaminică.

b) Ipoteza „foamei lipoidice" a lui Sepp

A apărut de eurînd o lucrare în scopul de a explica anumite boli, a căror etiologie nu este atît de clară cum ar fi de exemplu beri-beri, scorbutul şi prin analogie şi pelagra. Această lucrare ia ca punct de plecare ideea unei nutriţii unilaterale prelungite şi în acelaşi timp lipsită de substanţe indispensabile integrităţii organismului animal. E vorba de o foame parţială urmată de moartea animalului. Ne găsim deci în faţa unei variante a ipotezei pe care Funck a numit-o „foamea de vitamină", pe care noi o putem numi „foamea de lipoide".

Termenul de lipoide datează de aproape 50 de ani şi se indică prin acest cuvînt anume substanţe grase, saponificabile, solubile în alcool şi eter şi care se întîlnesc în toate celulele animale, adică substanţe cu proprietăţi analoge grăsimilor. Se atribuie acestor substanţe un rol foarte important pentru viaţă, mai important încă decît cel pe care-l joacă substanţele proteice. Sînt factori biodinamici prin excelenţă. Autorul ipotezei lipoido-foame ne demonstrează

că animalele hrănite cu alimente lipsite de lipoide — fie prin aj
torul căldurii sau al extracţiilor — mor toate fără excepţie, în tin
ce martorii hrăniţi cu aceleaşi substanţe dar din care nu s-au ext
lipoidele, supravieţuiesc. La fel dacă am hrănit animalele cu alime
delipoizate, cărora li s-a adăugat din nou extractul obţinut prin a
torul alcoolului sau al eterului ; ele nu mai mor ci supravieţuies
De aci, autorul conchide că lipoidele sînt factorii indispensabili
vieţii animale şi că lipsa lor produce grave tulburări, ce pot av
consecinţe fatale pentru organism.

Pentru a constata dacă aceste efecte nu sînt produse de deg
sare, s-a adăugat alimentelor în prealabil delipoizate şi degresate
grăsime care nu conţine resturi de lipoide cum ar fi untul sau g
simea vegetală (tripalmitina, tristearina şi trioleina).

Toate animalele hrănite cu aceste alimente au murit fără
cepţie. Un fapt interesant constatat de autor este că animalele h
nite cu alimente în prealabil delipoizate, cărora li s-au adăugat
urmă lipoide pure chimice, precum şi colesterină, combinaţiuni g
soase şi mici cantităţi de fostatite, mor toate. Totuşi hrănind ani
lele cu hrană delipoizată căreia i se adaugă lipoide extrase din
benuşul de ou, s-a reuşit a le menţine în viaţă. Autorul nu găseşt
altă explicaţie acestui fapt, decît supoziţia că hrănind animalele
alimente tratate mai întîi cu alcool şi eter din care deci s-au ex
împreună cu vitaminele şi lipoidele, aceste animale sînt private
cele două substanţe absolut indispensabile vieţii. In consecinţă,
conchide că fără vitamine şi lipoide viaţa este imposibilă şi trel
intervenit pentru a introduce „foamea lipoidă" în etiologia b
beri-ului şi a scorbutului. Nu există îndoială că lipoidele sînt fac
biodinamici de prim ordin. Ca probă, citată de însăşi autor, dăm fa
că în organism, aceste substanţe sînt atît de răspîndite, încît
malul le găseşte şi le ia cîte puţin de peste tot din alimente, fie
regnul vegetal, fie din cel animal. Mai este încă un fapt bine stab
acela că organismul reţine factorii biodinamici de o importanţă
tală ; este deci puţin probabil ca lipoidele să fie reduse în aşa mare
sură la pelagroşi, încît să se producă degenerescenta organismului.
de altă parte, faptul că animalele hrănite cu alimente delipoidizat
mai pot fi salvate, nici chiar atunci cînd se adaugă hranei lip
pure, probează,că nu este numai lipsa de lipoide care le-a îm
năvit ci mai este şi o altă cauză care trebuie căutată aiurea.

c) Ipoteza „monofagismului" lui Volpino

Volpino priveşte pelagra ca o boală prin monofagism maidic. Acest autor distins ne arată că nu numai anumite specii animale, dar şi omul devine sensibil la anumite bold, dacă se hrăneşte timp îndelungat exclusiv cu o hrană unilaterală. Autorul descrie diferite maladii prin monofagism şi se opreşte mai ales la monofagismul maidic. Există diferite forme de boală determinate de monofagism, care se disting prin durata bolii şi prin simptomele sale. Caracterele monofagismului după Volpino sînt următoarele:

1) Specificitatea lor ca origine şi vindecarea unui animal monofagic, foarte aproape de moarte, prin schimbarea hranei, în timp ce continuarea alimentaţiei monofagice ar duce la moartea animalului.

2) Schimbarea de reacţie a organismului printr-un aliment unilateral, care tolerat la început, devine încetul cu încetul toxic, în cazul cînd organismul continuă să fie hrănit exclusiv cu acelaşi aliment.

Pelagra ar fi deci o boală prin monofagism maidic al omului, creînd o reacţie particulară de sensibilizare a pelagroşilor prin această alimentaţie maidică. Într-adevăr, noi înşine am constatat această hipersensibilitate a pelagroşilor, care, vindecaţi într-un spital, recad adesea bolnavi, căci reîntorcîndu-se acasă, se hrănesc din nou în mod exclusiv cu porumb avariat. Acest fapt este atît de cunoscut şi atît de uşor de verificat, încît nu putem înţelege Cîţiva autori care nu vor să recunoască acest lucru. Volpino face distincţie între această sensibilitate şi anafilaxia generală, precum şi cea alimentară, căci în pelagră nu se găsesc anticorpi în sînge, nu se pot transmite anticorpii sau boala persoanelor sănătoase şi că aceasta nu produce nici reacţia cutanată, nici oftalmică, în fine că sensibilitatea dispare cu schimbarea regimului. Bazat pe aceste cercetări, Volpino a găsit substanţe defensive speciale în extractul de porumb care de altfel nu erau de ajuns de active pentru a împiedica moartea animalelor monofagiate. Pentru a explica efectul monofagismului, el presupune că acesta este determinat prin absenţa anumitor substanţe indispensabile pentru echilibrul alimentar, în alimentele capabile să determine monofagismul.

III

PATOGENIA PELAGREI

ROLUL PORUMBULUI ÎN PELAGRĂ. STUDII EXPERIMENTALE ŞI CHIMICE

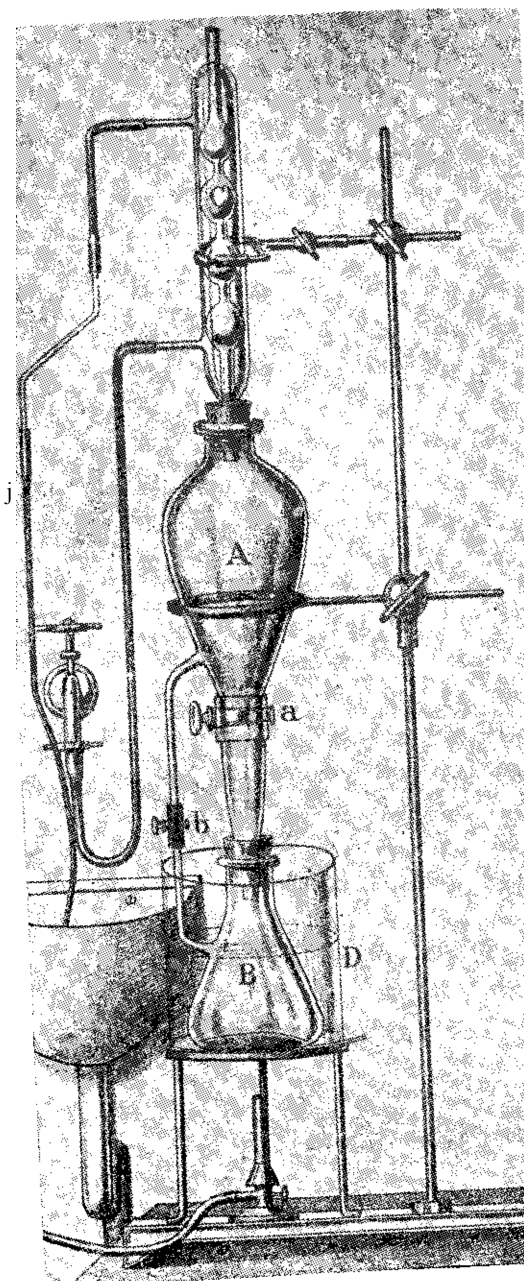
A) Izolarea ciupercilor din porumbul stricat şi determinarea acţiunii lor patogene de către V. Babeş şi V. Buşiiă

Am văzut că de la Maffei (1800) şi Casai, primii care au semnalat că porumbul ar fi cauza probabilă a pelagrei şi pînă la Lombroso (1862), o întreagă pleiadă de cercetători au aderat la teoria toxi-maidică.

Lombroso a conchis de asemenea după 30 de ani de cercetări, că pelagra este o intoxicaţie produsă de o materie nocivă, care se întîlneşte în porumbul avariat. Dar care este această materie nocivă?

Ballardini, Roussel, Costallat şi Tardieu spun că porumbul devine pernicios prin dezvoltarea în interiorul grăuntelui a unei ciuperci parazite, *Sporisorium maidis* din genul sporotricheelor, care produce boala porumbului

PLANŞA I



Aparat de extracţie (prof. Babeş) . pentru sediul toxicologic al porumbului avar

numită „Verdet". Această ciupercă pulverulentă compusă numai din spori rotunzi, netezi, bruni-verzui de 6—7 ji diametru, nu se dezvoltă decît după ce recoltele au fost puse în hambare şi se găseşte în epiderma subțire a grăuntelui, arătînd ca o pată de praf verde-cenuşiu în despicătura care se află la punctul de inserție al grăuntelui (care corespunde germenului), unde el este lipit de perisperm. Dar aceşti autori nu l-au găsit întotdeauna şi Ballardini la sfîrşit, nu l-a mai găsit de loc. Ingestia porumbului infectat de acest parazit ar provoca o intoxicație asemănătoare aceleia produsă de secara cornută. Ballardini şi Elio au hrănit găini cu grăunțe sau cu mămăligă din porumb asitfel infectat; ele pierd pofta de mîncare, slăbesc, devin triste, prezintă tremurături şi au o mare sete.

După o lună, găinile erau într-o stare de profundă caşexie. Ballardini conchide că porumbul astfel alterat conține un principiu nociv, atît pentru găini cît şi pentru om.

Lombroso a izolat dintr-un astfel de porumb o toxină uleioasă, numită pelagrozină. Acest principiu dezvoltat în porumb sub influența parazitului *Sporisorium maidis* a fost considerat ca adevărata cauză a pelagrei, căci experiențele făcute de Saplat, Jaillard şi Lombroso au arătat că ingestia de *Sporisorium maidis* singur, era cu totul inofensivă.

Cuboni şi Majochi atribuiesc de asemenea pelagrei o origine parazitară. Cel din urmă a descoperit pe porumbul avariat o bacterie pe care a numit-o *Bacterium maidis* şi pe care a regăsit-o după cum afirmă- el, în mare cantitate în sînge, în cea mai mare parte a viscerelor şi în creierul a doi pelagroşi, autopsiați de el. Cuboni găsind-o de asemenea a arătat asemănarea cu *Bacterium termo.*

Carovaglio a găsit în porumbul avariat hifomicetul *Sporotrichum maidis,* descris mai sus şi descoperit de Ballardini.

Majochi descrie în sîngele pelagroşilor precum şi în porumb *Bacterium maidis* pe care-1 socoteşte microbul pelagrei. El este combătut de către Bareggi, care nu găseşte microbul decît în ulcerațiile intestinale de diferite origini.

Paltauf şi Heider au studiat de asemenea *Bacterium maidis* şi au găsit că el produce în făină o substanță toxică cu efect narcotic pentru iepuri. Ei nu au găsit microbul în organele pelagroşilor dar constată în acelaşi timp că acest microb nu este decît bacilul obişnuit al cartofilor.

Neusser a izolat din porumb *Bacterium maidis* şi este î
clinat să-1 considere ca producătorul pelagrei.

V. Babeş cu d-şoara Manicatide examinînd porumbul av
riat au izolat o serie de bacterii fără raport cu pelagra, dintre ca
una era bacilul *Dizentericus vulgaricus,* zis şi bacilul cartoful
(Koch). Porumbul atins de acest parazit prezintă o suprafață cu pe
cenuşii, brune sau verzi, această suprafață este sbîrcită şi cu mi
crăpături. La punctul de inserție al grăuntelui pe stil mai al
se observă un punct negru în locul unde perisperma lipseşte. Mui
această parte cu apă distilată şi frecînd-o pe o lamă care se col
rează în urmă, se constată o masă de bacili banali, inofensivi.
asemenea *penicillium* şi aspergilele găsite în porumbul avariat,
prezintă nimic specific.

Maltirallo şi Gibelli, după indicațiile lui Lombros
au examinat mămăliga ținută 8 zile la mucegăit şi au observat:

1) *Rizopus nigricans* a lui Ehrenberg.

2) *Mucor solanifer* al lui Barry.

3) *Eurotium aspergilius glaucus.*

4) *Bacterium maidis.*

5) *Ospora verticeloides.*

Diferiți autori au mai găsit în porumbul avariat *Penicilli*
gîaucum şi *Oidium maidis.*

Penicillium glaucum formează o pudră verde-albastră, care
găseşte în mare cantitate la suprafața şi în interiorul sămînței.
avea prin el însuşi, după unii autori, un grad oarecare de pat
genitate, iar după alții, ar determina prin prezența sa în porum
formarea unei substanțe toxice, tot aşa precum *Sporisorium mai*
după cercetările lui Jaillard, Saplat şi Lombroso, det
mină formarea în porumb a pelagrozinei lui Lombroso.

Oidium maidis se dezvoltă la începutul fermentației butiri
El este compus din filamente incolore, drepte, conținînd spori c
formează lanțuri la extremitatea filamentelor. în ultimii ani, cer
tările cele mai. serioase asupra parazitului porumbului şi asu
toxicității lui, sînt cele ale lui Cenni. Acest autor, împreună
Besta a izolat din porumb o serie întreagă de *Aspergilius : niger,*
migatus, flavescens şi *varians,* precum şi o mare cantitate
Penicillium.

Se admitea altădată că infecţiile micozice ar diferi de infecţiile bacteriene mai ales prin faptul că ciupercile elaborează substanţe toxice care diferă de substanţele toxice bacteriene. Experienţele lui Neusser, Plato şi Truffi, acelea ale lui Roger, Charrin, Concetti şi Ostrovski, cu toate că sînt contrazise de cele ale lui Kolliar, Lucet şi Renan, încercau să probeze contrariul, că ciupercile pot să producă substanţe toxice şi pot determina în organism substanţe vaccinante asemănătoare celor din bacterii.

Lucrările lui Cenni şi Besta au adus o importantă contribuţie acestei doctrine. Aceştia din urmă, hrănind animale cu făină infectată de *Aspergilîus îumigatus* sau întrebuinţînd extracte alcoolice de porumb infectat, au obţinut fenomene de intoxicaţie la cîini şi la cobai. Ei apropie aceste fenomene de cele ce se observă la pelagroşi.

Cenni susţine că *Aspergilîus îumigatus* posedă două substanţe toxice diferite ; una care se dezvoltă numai vara — niciodată iarna — cu acţiune convulsivantă şi tetanizantă, putînd fi extrasă prin alcool ; cealaltă care nu are aceeaşi acţiune şi nu se poate extrage prin alcool este extrem de legată de corpul parazitului (endotoxină). Cenni nu a reuşit să obţină cu mucegaiurile lui o substanţă toxică solubilă în mediul de cultură.

Bodin şi Gaulier au reuşit primii să obţină într-un mediu de peptone şi glucoza o toxină solubilă activă pe sistemul nervos al diferitelor animale (convulsii tetanice, stare comatoasă, moarte).

C. V. Deckenbaeh (Petrograd) studiind porumbul de Basarabia a constatat o ciupercă, *Oospora verticeloides,* care provoacă o alterare a grăuntelui.

V. Sion şi N. Alexandrescu au izolat de asemenea din porumbul avariat 2 varietăţi de *Aspergilîus îumigatus,* care se disting una de alta din punct de vedere al toxicităţii lor. Aceşti autori au reuşit să izoleze *Aspergilîus îumigatus* nu numai din grăunţele de porumb avariat, dar şi din grăunţele normale în aparenţă, în aceste din urmă, spun autorii, dacă se ridică perisperma mai ales în apropierea hilului (inserţia grăuntelui, pe ştiulete) se poate vedea la suprafaţa endospermei, pătrunzînd chiar în profunzime, o serie de pete mari sau mici, roşii şi de diferite nuanţe. Petele nu par să se suprapună pe grăunte, ci ele sînt infiltrate sau difuze, ca şi o substanţă colorantă. Examenul microscopic al acestor părţi colorate arată prezenţa granulaţiunilor de substanţă colorată a sporilor şl a fragmentelor de micelium.

însămînţările cu acest fel de grăunte în aparenţă sănătos da culturi pure de *Aspergilîus* chiar de la început, în timp ce acel grav alterate dau un amestec de mucedinee şi de bacterii. Din expe rienţe variate pe animale, autorii au putut să conchidă că :

1) Varietăţile de *Aspergilîus îumigatus* de pe porumb se distin între ele din punct de vedere al toxicităţii.

2) Anumite varietăţi de *Aspergilîus îumigatus* nu produc aceleaşi condiţii de experienţă, nici o toxină.

3) Anumite varietăţi produc o toxină solubilă în mediul de cu tură cu o acţiune tetanizantă şi convulsivă (aşa cum arată Bod şi Gautier).

4) O altă varietate (x) produce în mediul de cultură în 20—26°C o toxină solubilă cu totul diferită de alta (ag şi z) şi atît mai energică cu cît ea este cultivată la o temperatură de aproa 20°C. Filtratul (pe sugativă) culturilor, inoculat în peritoneul c nilor, produce o intoxicaţie supraacută caracterizată printr-o fază excitaţie urmată fie de o stare de profundă depresiune şi de moa în cîteva ore, fie de o fază supraacută caracterizată prin conges hemoragie, necroza intestinului şi moartea în cîteva zile, fie print fază cronică caracterizată prin caşexie.

Pe cale gastrică, toxina neîncălzită provoacă la animale o s caşectică ; încălzită timp de 15 minute la 93°C, proprietăţile sale se distrug cu totul.

5) Anumite varietăţi de *Aspergilîus îumigatus* elaborează o tox care nu este difuzibiilă în mediul de cultură şi care aderă intim m liului şi sporilor. Această varietate poate fi totuşi extrasă prin torul căldurii.

V. Babeş şi Buşilă examinînd porumbul avariat din dif judeţe din Romînia (mai ales din Iaşi, Botoşani, Dorohoi, Roma Vlaşca şi Ilfov), au reuşit să izoleze mai multe specii de bacteri de mucegaiuri printre care : *Penicillium glaucum, Aspergilîus gl şi îumigatus, Ustiiago maidis şi Uredo carbo.* Autorii nu s-au oc să stabilească toxicitatea acestor paraziţi decît în treacăt, ac chestiune fiind rezolvată afirmativ, cum s-a arătat mai sus. N propus să stabilim legătura eventuală între aceşti paraziţi şi lagră, deci dacă există raporturi de specificitate între aceşti pa şi pelagră.

*

Modul de a ajunge la acest rezultat nu putea să fie decît cetarea anticorpilor specifici din sîngele bolnavilor sau din c

consecinţe, va fi expus într-un capitol special. Unul din noi (V. Buşilă) a izolat din „cărbunele" porumbului judeţului Ilfov — ce era la începutul dezvoltării sale — din partea care nu prezintă încă culoarea neagră, o mare bacterie, care creşte foarte bine pe mediile zaharate şi de ajuns de bine pe mediile obişnuite la temperatura camerei, în lunile călduroase: iunie, iulie, august.

în majoritatea cazurilor această bacterie T, se găseşte şi în cultură pură ; altă dată ea se găseşte asociată cu alte bacterii şi mucegaiuri *(Aspergilius),* dar totdeauna bacteria T predomină. Ea se apropie de ciuperci prin unele caractere. Are dimensii relativ mari : pînă la 20 \i lungime şi 2 \i lăţime. Bacteriile sînt mai late la mijloc şi uşor ascuţite la extremităţi, libere sau aşezate în lănţişoare scurte, amintind filamentele miceliului, fără însă a prezenta ramificaţii.

Ea are o preferinţă pentru mediile zaharate şi temperatura de 20—25°C. Pe diferite medii coloniile au aspect de colonii de ciuperci, mai ales pe mediul lui Saboureaud, unde ele devin brune-roşcate, foarte proeminente şi cu încreţituri multiple şi caracteristice. Nu formează spori. Injectată subcutanat la animale, ea nu este patogenă. Totuşi întrebuinţată ca antigen în emulsii de eter sau de apă, noi am obţinut rezultate asupra cărora vom reveni.

Paraziţii pe care i-am găsit mai frecvent pe porumb sînt: *Sporisorium maidis, Sporotricum maidis, Penicillium glaucum, Aspergilius îumigatus, niger, ilavescens, varians, Oidium maidis, Ustilago carbo, Uredo carbo, Eurtium mezentericum* şi diferiţi micrococi.

Aşa cum s-a văzut, diferiţi autori partizani ai teoriei toximaidice bănuiesc că diferiţi paraziţi ar produce pelagra, unii considerînd această boală ca o infecţie, alţii, şi cei mai numeroşi, ca o intoxicaţie prin produse bacteriene.

B) Izolarea materiilor toxice din porumb şi acţiunea lor patologică

Unul din noi (A. Babeş) a întreprins o serie de experienţe care au avut ca scop să ne lămurească asupra naturii fenomenelor patologice produse prin injecţii de diferite extracte obţinute din porumbul avariat, fie că provenea din regiunile pelagroase, fie din alte regiuni unde pelagra este»necunoscută -sau unde ea se întîlneşte în astfel de proporţii încît nu poate fi vorba de o epidemie.

Scopul urmărit de aceste experienţe a fost mai întîi să vedem dacă aceste fenomene au în realitate o analogie cu manifestările pato-

logice prezentate de pelagroşi şi apoi dacă fenom
simple manifestări de intoxicaţie, care se pot obţi
vegetale, aşa cum au susţinut diverşi autori.

Istoric

Nu **ise** poate nega că anumite fenomene patologi
în urma injectării de extracte de porumb avariat
menele constatate de Strombio şi Erba în e
hemoragii, erupţii, descuamaţii, diaree, precum
voase). După Neusser, pruritul extremităţ
uterine şi menoragia observate în ergotism nu ar
Această observaţie a fost totuşi combătută de
Manicatide, care a constatat aceste fenomen

La erbivore intoxicate cu amigdalină s-au
analoge cu cele ale pelagrei şi Selmi crede să
pelagroase cu cianuri şi cu nitriţi, a căror prezen
pune în evidenţă prin spectroscopie.

Lombroso a arătat primul că extractele
din regiunile pelagroase injectate la cîini sau m
adăugată hranei lor, produc o serie de tulburări
ritelor simptome ale pelagrei ca: anemie, hipogl
musculare tonice, mărirea reflexelor, cîteodată c
Aproape totdeauna o torpoare psihică, în anumit
şi tremurături, adesea diaree şi în mod excepţio

La găinile în experienţă, s-a observat la în
greutăţii, mai tîrziu o atrofie a foliculului penel
de altfel foarte domesticite, deveneau sălbatice
ascundă.

Experienţele lui Lombroso făcute pe oa
uleiuri din porumbul stricat prin *Aspergilius,*
majoritatea indivizilor a observat simptome p
cărimi ale spatelui şi feţii, pierdere în greutate,
descuamaţie, eritem, arsuri ale pielii, palpitaţi
Lombroso s-a folosit în experienţele sale
porumbul romînesc importat pe mare, care fiin
permis autorului să obţină un extract de culoare

Apllcînd acest procedeu porumbului sănăto
prezenta o culoare galbenă ca lămîia. Dacă trat
printr-o soluţie de hidroxid de potasiu, obţinem
de culoare închisă. Cu această schimbare de cu

intens asemănător mirosului de porumb stricat. Ne*itralizînd extractul astfel obţinut cu acid mineral, el produce un precipitat brun închis, solubil în alcool diluat, dar insolubil în eter şi în apă. Extractul roşu al porumbului stricat numit de către Lombroso uleiul roşu, este amar şi insolubil în apă, dar uşor solubil în alcool şi eter ; lăsat mult timp în contact cu aerul se transformă într-o masă de consistenţă răşinoasă.

O altă substanţă obţinută de Lombroso prin neutralizarea extractului apos este brună-roşcată, solubilă în alcool diluat. Această soluţie precipită sulfatul de cupru sub formă de flocoane verzui. (Acest fenomen nu are nimic de a face cu extractul, dar este datorit prezenţei anumitor impurităţi accidentale.) Extractul tratat cu multă apă se descompune într-un precipitat pulverulent de culoare brună şi într-o substanţă care colorează apa în galben deschis. Lombroso a numit această substanţă pelagrozina.

In fine, Lombroso descrie o a treia substanţă de consistenţă uleioasă, insolubilă în apă şi în alcool absolut, dar solubilă în alcool diluat şi în hidroxid de potasiu şi care încălzită, îşi pierde culoarea şi se topeşte.

Porumbul sănătos nu conţine, după Lombroso, nici ulei roşu nici pelagrozina, dar el conţine o substanţă uleioasă analogă aceleia descrise mai sus. Uleiul extras din porumbul sănătos prin alcool este de culoare galbenă. în porumbul sănătos, Lombroso a mai găsit încă o substanţă galbenă a cărei soluţie apoasă nu precipită nici cu alcool nici cu sulfatul de cupru.

Antonini a experimentat şi el pe oameni, dîndu-le în acelaşi timp cu porumbul stricat carne şi brînză ; el susţine că mulţi au devenit pelagroşi. Dar aci se pune o întrebare : oare din întîmplare, aceşti indivizi nu erau pelagroşi mai dinainte şi pelagra observată de Antonini în primăvara următoare nu era oare o recidivă ?

Erba, cu un extract alcoolic, pelagrozina, injectat la broaşte în doză de 0.5 cc a obţinut o mărire a reflexelor, contracţii tetanice şi anestezie. Aceste fenomene au fost mai accentuate prin întrebuinţarea extractelor obţinute vara, decît prin întrebuinţarea celor obţinute iarna. La şobolani, cu acelaşi extract, dar cu o doză de 0,12 cc, el a observat torpoare, pierderea poftei de mîncare, paralizia membrelor posterioare şi după cîteva ore, moartea.

Cu 0,15 cc de extract alcoolic, el a obţinut moartea unui cîine în 10 ore. La cîini, în doză de 2 cc/kg, Erba a observat vărsături, contracturi ale membrelor posterioare, dilatarea pupilelor, mărirea

reflexelor, dificultate în respiraţie, paralizie şi apoi după cîteva o moartea. Autopsia a arătat hiperemie în creier. Tot după Erb uleiul obţinut din porumb alterat produce mamiferelor tetanos adesea paralizie. O afirmaţie interesantă este că urina şi sînge acestor animale, chiar cînd ele nu mor, injectate la broaşte, prod contracţii tetanice.

La găini, uleiul provoacă diaree şi după mai multe săptăm mişcări coreice ; injectat la şobolani în doză de 5 cc produce scădere a temperaturii, contracţii, paralizia membrelor posterio şi pierdere în greutate.

Injectînd 20 cc de ulei cîinilor, Erba a obţinut după cîteva c mai întîi contracţii tonice apoi contracţii clonice şi pareze c totuşi trec foarte repede. Extractul apos ar fi mai puţin toxic de extractul alcoolic şi s-ar obţine cu el aceleaşi simptome şi efecte şi cu uleiul. Erba a obţinut din ulei un corp analog stricninei, c injectat în doză de 2 mg provoacă după un sfert de oră contra tetanice şi după 30—40 minute, moartea animalului. Fenomen descrise de acest autor, obţinute prin injecţii cu diferite extra toxice preparate după metoda lui Lombroso, au fost obţinute de noi cu toate că ele au fost mai puţin manifeste (vezi experienţel Dar lucrînd după metoda noastră, noi am obţinut substanţe nedesc pînă azi, care injectate iepurilor produc efecte diferite de cele p în evidenţă de experienţele lui Erba şi Lombroso.

Tehnica

în acest studiu ne-am folosit de porumbul din regiunile p groase (judeţele Roman, Ilfov etc), vizibil avariat sau sănătos în renţă. Am studiat de altfel porumbul regiunilor nepelagroase, viz alterat sau nu. într-o altă serie de cercetări ne-am ocupat porumbul avariat artificial, fie că venea din regiunile pelagr fie din cele unde cazurile de pelagră sînt foarte rare sau necunosc în sfîrşit, au mai fost supuse cercetărilor ciupercile izolate de porumbul stricat al regiunilor foarte încercate de pelagră, şi î mînţate pe mămăligă. în legătură cu această problemă, noi am studiat din punct de vedere toxicologic diferitele produse solu obţinute prin lînsămînţarea diferitelor varietăţi de ciuperci *(A gilûs* şi *Penicillium)* izolate de pe porumbul avariat din diferite m variate (cartofi, cereale, orez etc.) Metodele folosite în acest scop au fost totdeauna aceleaşi, ci au suferit unele modificări. La înce ne-am servit de procedeul lui Lombroso, mai cu seamă cu titl

control. Lombroso a descris o metodă foarte simplă prin care a reuşit să izoleze mai multe substanţe toxice direct din porumbul avariat.

Primul procedeu. De la începutul lucrărilor noastre în această direcţie, noi nu am considerat folosirea alcoolului ca un vehicul dizolvant pentru extragerea grăsimilor din porumb prin metoda lui Lombroso, ca fiind o inspiraţie fericită. Pe de o parte alcoolul nu este un mediu dizolvant pentru grăsime şi pe de altă parte, este un puternic dizolvant al multor substanţe colorante şi aproape a tuturor substanţelor toxicfe de natură vegetală (alcaloizi). La rîndul lor grăsimile sînt dizolvate de numeroase substanţe, astfel că grăsimile extrase prin procedeul lui Lombroso pot uşor să fie încărcate de alte substanţe accidentale sau esenţiale ale porumbului ; acest lucru trebuie evitat cu multă grijă, dacă dorim să cercetăm izolarea substanţelor specifice porumbului. In această ordine de idei noi am stabilit un procedeu mai eficace pentru studiul toxicologic al porumbului.

In acest scop, noi am părăsit alcoolul ca mijloc extractiv al uleiului şi l-am înlocuit cu eter de petrol, care ni s-a părut în ocurenţă, mult mai indicat decît eterul simplu (eter sulfuric).

Pentru această extracţie noi am întrebuinţat un aparat special care permitea să se lucreze cu cantităţi mai mari decît aparatele de extracţie obişnuite. Comparat cu aparatele cu tuburi de condensaţie, acest aparat (fig. 1) are avantajul de a întrebuinţa mai puţin vehicul de extracţie, şi realizează în acelaşi timp o extracţie mai completă. Aparatul nostru face inutilă distilarea pentru a ajunge în mediul dizolvant, căci prin ajutorul unui robinet a, se poate întrerupe procesul de extracţie, cînd eterul de petrol a trecut ân cea mai mare parte într-un vas *A*. După vărsarea extractului din flaconul *B*, vasul se adaptează din nou şi se redeschide robinetul a, lichidul condensat în vasul C revine repede în vasul *B*. Se socoteşte extracţia terminată cînd evaporaţia lichidului condensat în *A* nu mai lasă aproape nici un rest.

Aparatul nostru de extracţie este de o mare utilitate, mai ales cînd vehiculul dizolvant este foarte volatil (temperatura fierberii fiind joasă), cum este cazul cu eterul de petrol. Ne-am folosit de acest aparat în experienţele noastre. Porumbul măcinat a fost introdus în aparatul de extracţie. In vasul *B* s-a introdus eter de petrol. încălzirea se face prin apa care se găseşte într-un pahar Berzelius D. După o oră de funcţionare, eterul din balonul Erlenmayer este deja colorat în galben-auriu. Continuînd a încălzi eterul de petrol, el se conden-

sează în A şi vasul se goleşte progresiv, astfel încît el nu mai conţin decît puţin lichid de consistenţă uleioasă şi de culoare galbenă. î acest moment se îndepărtează flacăra şi se închide concomitent rob netul a, desfăcînd imediat balonul Erlenmayer (B). Lichidul conţinu în acest balon se varsă într-o capsulă de sticlă şi se lasă să se eva poreze excesul de eter. Se introduce apoi o nouă cantitate de ete în *B*, se adaptează din nou balonul şi se deschide robinetul *a*. Lichid condensat în *A* se scurge în B, colorînd eterul de petrol în galben extracţia reîncepe. Repetînd această operaţie de 4—5 ori obţinem extracţie completă a tot ceea ce este solubil în eterul de petro Extracţia este terminată cînd eterul din B, după o oră de funcţiona a aparatului, nu mai este colorat în galben şi cînd, după evaporare cîtorva centimetri cubi pe suprafaţa unei sticle de ceas, nu m rămîne aproape nici un reziduu.

Procedînd astfel cu toate soiurile de porumb, s-a obţinut aceea substanţă, de consistenţa grăsimii de porc topită, de culoare galben aurie, cu mirosul cerii de albine, de un gust uşor iute, amintind totu gustul de porumb. Dacă se lucrează cu un porumb roşu-portocaliu, gr simea obţinută este de un galben mai închis, dar identică cu c descrisă mai sus din toate punctele de vedere. Prin aceste experien credem să fi demonstrat că uleiul roşu al lui Lombroso nu es o grăsime specifică inerentă porumbului stricat în legătură cu pelagr substanţa grasă a porumbului stricat şi cea a porumbului sănăt e asemănătoare. Reiese încă din aceste experienţe că substanţa gra a porumbului nu este un corp solid ci adesea un lichid ; la temp ratura ambiantă, un corp semilichid. Uleiurile lui Lombroso s amestecuri de mai multe substanţe, printre care figurează cîteoda o materie de culoare roşie. Pigmentul roşu în chestiune este insolu în eter de petrol şi prin urmare grăsimea extrasă de către acest vehic nu prezintă coloraţia roşie chiar cînd porumbul întrebuinţat a f roşu. Bineînţeles hu este exclusă posibilitatea ca în anumite porumb stricate să se găsească o substanţă de culoare roşie, alături de p mentul normal al porumbului, datorită eventual activităţii vitale unui microorganism sau a unor mucegaiuri. O singură dată noi avut în mînă un porumb în aparenţă sănătos, din care am ext prin *alcool* un corp de consistenţă uleioasă de culoare roşie-bru care era în acelaşi timp, toxic. Dar grăsimile obţinute prin eter petrol s-au arătat toate inofensive pentru animalele de experien iepuri şi şoareci albi.

Al doilea procedeu. înlocuind alcoolul obişnuit prin eter de petrol şi alcool metilic pur, am reuşit pe de o parte să realizăm o degresare completă a porumbului şi pe de altă parte să izolăm grăsimile în starea cea mai pură posibilă. Extracţia s-a făcut în aparatul descris mai sus, construit şi perfecţionat de data aceasta într-un fel cu totul special. Aparatul permite o întoarcere mai regulată a lichidului în vasul *A* printr-o ramură laterală care comunică cu o alta *b* din balonul *B,* printr-un robinet, cu ajutorul unor tuburi de cauciuc.

Procedeul a fost următorul : întreg porumbul a fost tratat cu eter de petrol 2—3 zile ; extracţia a fost întreruptă numai în timpul nopţii ; după acest interval de timp eterul de petrol din vasul JB s-a înfăţişat aproape liber de grăsimi. Evaporînd puţinul eter din extractul obţinut, rămîne o masă galbenă, primul extract gras, care pare să fie o grăsime predominantă în părţile superficiale ale boabelor de porumb. Temperatura de fuziune este 42°,5C. Extracţia a fost reluată cu eter de petrol după ce porumbul a fost complet măcinat şi a durat 2, 3 şi chiar 4 zile.

Extractul obţinut este de culoare galbenă mai deschis. După evaporarea eterului, am obţinut o grăsime de consistenţa glicerinei, un ulei cu un miros uşor rînced : *uleiul galben al porumbului.* După vărsarea eterului de petrol din vasul *B,* s-a scos porumbul lăsîndu-1 cîteva ore într-un loc cald, pentru a-1 dezbăra de restul de eter pe care-1 mai conţinea. Acest porumb măcinat a fost repus în aparatul de extracţie cu alcool metilic concentrat pur. Extracţia a continuat cîteva zile, pînă ce o probă de alcool metilic din *IB* nu mai lăsa nici uta, reziduu după evaporare. Acest extract a fost împărţit în două. Una din păirţi, cea mai mare, a fost diluată în apă distilată în 50 ori volumul său încălzită la 60°. Prin această diluţie considerabilă de alcool metilic, am obţinut o nouă cantitate de grăsime care se acumulase pe fundul vasului. După decantarea alcoolului diluat şi răcit, grăsimea s-a prins formînd o masă galbenă de consistenţa grăsimii de gîscă : este *grăsimea C.*

Evaporînd după aceea la baia mărie alcoolul metilic diluat, am obţinut un extract siropos de culoare brună, adică partea solubilă în alcoolul metilic chiar foarte diluat (parte) care este solubilă şi în apă distilată : este *extractul apos A.*

Evaporînd în sfîrşit a doua parte a extractului cu alcool metilic la baia mărie, pînă la epuizarea alcoolului metilic şi a apei, am obţinut o masă groasă brună închis, care tratată cu apă rece s-a dizolvat în

parte : este *extractul* D, care lasă un rest insolubil brun şi cu miros de clei : este *extractul E.*

Porumbul măcinat din aparatul nostru de extracţie a fost separat de alcoolul metilic prin deschiderea robinetului a. Alcoolul metilic era complet incolor. O mică porţiune evaporată pe o sticlă de ceasornic nu a lăsat nici un reziduu apreciabil, probă că porumbul nu mai conţinea părţi solubile în acest mediu dizolvant. Porumbul de culoare aproape albă a fost scos din *A,* tratat cu apă rece distilată (1/2 din volumul său) şi lăsat 3 zile într-un loc răcoros. După acest interval, am decantat lichidul şi porumbul a fost tratat cu apă la 60° şi menţinut la această temperatură 24 ore.

Extractul apos obţinut la rece a fost filtrat ; lichidul de culoare galbenă şi de reacţie neutră a fost concentrat 1/10 din volumul său iniţial *(extract apos F).* Acest rest solubil în apă rece şi de culoare brună închis cu miros de porumb a folosit ca material pentru cercetarea eventualilor alcaloizi.

Extractul apos obţinut la cald (60°C) şi ţinut la această temperatură 24 ore este aproape incolor, de reacţie neutră. El a fost con-. centrat 1/10 din volumul său iniţial *(extract apos* GJ.

Extractele apoase precum şi cele obţinute prin eter de petrol ş alcool metilic au fost injectate în proporţii crescînde iepurilor ş excepţional şoarecilor albi, cînd cantitatea de extract era prea mică Animalele au fost în prealabil cîntărite şi li s-a luat temperatura Aproape toate animalele pe care s-a experimentat prezentau după cîteva ore (6—10) după injecţie o ridicare mai mult sau mai puţin mare a temperaturii. în aproape toate cazurile s-a injectat 1 cc de extract pe kilogram corp. Grăsimile de consistenţă semisolidă au fost introduse aseptic subcutanat (0,1 g) printr-un fel de buzunare care erau imediat închise şi astupate ermetic cu un pansament de cloroform iodoformizat. Cînd temperatura animalelor avea tendinţ de a reveni la cea iniţială, se făcea o nouă injecţie cu o doz dublă şi se cîntărea din nou animalul. Animalelor moarte li se făce autopsia. Adesea în locul injecţiilor subcutanate, am făcut injecţi intraperitoniale şi intravenoase. Injecţiile intraperitoniale provoca moartea animalului prin peritonită. După injecţiile intravenoase, animalele mureau imediat. Pentru această raţiune ele nu au fost practicate pe scară întinsă. Scopul pe care îl urmăream era de a provoc intoxicaţii cronice, eventual chiar pelagroase.

Am urmat tehnica expusă aci, în tot cursul studiului toxicologi al porumbului stricat fie natural fie artificial, din regiunile pelagroas

şi nepelagroase. Tehnica a fost aceeaşi pentru culturile pe mediile *ad-hoc,* pentru mucegaiurile izolate din porumbul avariat şi chiar pentru porumbul în aparenţă sănătos, care a constituit un material comparativ în experienţele noastre. Numai în cazurile în care cantitatea de porumb de cercetat era prea mare noi am fost obligaţi să renunţăm la aparatul de extracţie ; am întrebuinţat atunci pentru a cîştiga timp baloane mari de sticlă cu tub de condensaţie şi baia mărie. Prin distilaţie, noi recîştigam apoi excesul de dizolvant.

Porumbul sănătos supus stricăciunii a fost pus în baloane sterile, muiat în apă sterilizată, astupat cu vată sterilizată şi ţinut în loc întunecos la temperatura de 20°C timp de 4—6 săptămîni. După acest timp, atît porumbul regiunilor pelagroase cît şi cel al regiunilor nepelagroase a fost găsit într-o stare înaintată de stricăciune, fiecare grăunte de porumb fiind acoperit de o floră de ciuperci şi bacterii.

In ceea ce priveşte experienţele făcute cu porumbul artificial avariat, aceste experienţe datează de mai multă vreme, pe timpul cînd metoda imaginată pentru extragerea toxinelor din porumbul avariat nu era încă pusă în practică şi pe cînd noi întrebuinţam metoda lui Lombroso cu alcool de 90° şi apă, înainte şi după extragerea alcoolică. Ele datează din 1896 şi au fost făcute în scopul de a decide dacă porumbul neavariat al regiunilor pelagroase ar da naştere la aceleaşi produse toxice ca şi porumbul avariat. Aceste feluri de porumb (10 kg de fiecare sort) au fost aşezate în vase construite special, permiţînd Încălzirea cu vapori timp de cîteva zile. Prin acest mijloc de încălzire, porumbul s-a înmuiat fără însă a încolţi. Apa de condensaţie a fost culeasă *şi* concentrată. Ea avea o coloraţie galbenă-verde şi un puternic miros de mucegai cu o reacţiune acidă. Extractul apos a fost filtrat şi concentrat la baia mărie : A' din porumbul regiunilor pelagroase şi A" din porumbul regiunilor nepelagroase. Porumbul a fost apoi tratat cu alcool (90°) şi lăsat astfel cîteva zile la 30—35° C. Apoi alcoolul a fost decantat şi concentrat prin distilare. Lichidul obţinut nu oferă nimic special. Restul din retortă în ambele cazuri a fost o masă groasă de culoare brună cu miros de mucegai, cu gust amar şi cu o reacţiune neutră (B', B").

Porumbul rămas după extracţia cu alcool a fost apoi măcinat şi din nou fiert în apă distilată. După filtrare, lichidul galben obţinut a fost concentrat la baia mărie. Din probele de porumb s-a obţinut un extract de consistenţă siropoasă de culoare galbenă închis cu miros puţin pronunţat, necaracteristic şi cu reacţie neutră (C, C").

După cum se vede, nu s-a obţinut prin acest procedeu un ulei propriu-zis ; extractul alcoolic avea grăsime, căci tratat cu benzol, extractul benzoic era de culoare galbenă şi după evaporare a lăsat o grăsime semilichidă galbenă cu gust uşor amar.

Intr-o altă serie de experienţe, porumbul a fost fiert de la început în apă distilată şi apa a fost tratată cu alcool de 90°. Extractele obţinute nu diferă prea mult de A' şi A" şi nici de B' şi B"., în experienţa prezentată ne-am folosit bineînţeles de martori care au primit cantităţi de extract de porumb sănătos întotdeauna mult mai mare (2—4 ori) decît cantităţile de extract toxic din porumbul avariat, injectate animalelor de experienţă. Extracţia materialului sănătos s-a făcut întocmai ca şi aceea a materialului toxic.

EXPERIENŢE

Experienţe cu extractul apos din porumbul avariat

Experienţa 1. S-a injectat sub pielea unui iepure negru 1 gram de extra apos. Iepurele mu a prezentat nici tulburări locale şi nici generale: După tr săptămâni, moare de o septicemie accidentală cu o varietate de *Coli comunis.*

Experienţa 2. Am injectat in acelaşi timp subcutanat unui iepure alb (1200 2 grame din acelaşi extract. Iepurele prezenta scaune lichide, pierdea din greuta şi avea aspectul suferind (stătea ghemuit în cuşcă şi părul era zburlit) ; moa în urma unei caşexii progresive.

La autopsie, se vede o atrofie a organelor, un exsudat în pleură şi peritoneu.

Examenul microscopic :

Ficat: vase dilatate, fără ţesut embrionar, pe alocuri noduli bogaţi capilare.

Intestine : lipsa vilozităţilor, suprafaţă uniformă, fără glande, acoperită mase negricioase. Hiperemie.

Rinichii : mari vase dilatate ; invazia celulelor embrionare în unele g merule. Lipsa emboliilor.

Plămîni : vasele dilatate, alveolele comprimate, arterele foarte îngroşate, fel de edem în jurul vaselor mici, cu o fină reţea protoplasmatică; sînt loc unde septurile sînt îngroşate şi formate dintr-un ţesut bogat în celule. în i riorul alveolelor, o cantitate de epitelii umflate şi vacuolate. Pe de altă pa am observat dopuri compacte, uniform colorate în roşu, formate dintr-o fuzi de celule, cu o cantitate de granulaţii alveolare. Există o substanţă viola hialină, în jurul căreia se grupează fragmente celulare de diverse provenier

Inima : <în unele părţi ţesutul interstiţial este uşor proliferat.

Experienţa 3. Se injectează unui iepure galben-cenuşiu (1200 g) pe cale subcutanată, 3 g din acelaşi extract, în acelaşi timp -cu iepurii de mai sus. Acesta din urmă prezintă o uşoară diaree, slăbiciune şi moare a 16-a zi.

La autopsie : hiperemie intestinală, conţinut sanguinolent, iar la microscop : globule roşii în materiile fecale şi în diferitele organe; nu se observă nici o leziune maerosoopică apreciabilă.

Experienţa 4. Şoarece alb (19 g) ; i se injectează 1 gram de extract apos. Animalul moare peste noapte. La autopsie se vede hiperemie cu hemoragii intestinale.

Experienţa 5. Şoarece (16 g) ; i se injectează pe cale subcutanată 0,50 g de extract apos. Animalul moare după 2 zile. Nici o leziune locală sau generală, vizibilă cu ochii liberi.

Experienţa 6. Iepure negru (1100 g) ; i se injectează 2 g din extractul apos provenind dintr-un alt porumb avariat. Animalul moare a 11-a zi.

Examenuli -microscopic.

Rinichii : ihdperemie, tumefacţia celulelor epiteliale cu tubii astupaţi. Nucleii nu se mai văd, alţii au dispărut, mai ades în tubii contorţi.

Ficatul : hiperemie ; largi părţi necrozate în jurul marilor vase, acimi necrotiei cu mult ţesut embrionar, necroză de coagulare. O substanţă coagulată sub formă de focare înlocuieşte lobulii, în interiorul cărora nucleii sînt fragmentaţi. Se vede cum celulele devin palide, cum nucleii dispar şi cum pigmentul se desenează sub formă de granulaţii foarte fine.

în aceste regiuni, vasele sînt ocupate de către fibrină hialină.

Plămînii : vase dilatate, în jurul vaselor ţesut interstiţial îngroşat, bogat în celule, comprimînd alveolele. în vasele dilatate, se văd chiaguri de cristale oblonge.

Inima : fibre palide, nuclei uşor coloraţi.

Experienţa 7. Iepure pătat (800 g) ; i se injectează pe cale subcutanată 2 g din acelaşi extract. Moare a 9-a zi.

Experienţa 8. Iepure alb cu galben (1100 g) i se injectează 1 g şi moare a 83-a zi, în mod accidental.

Din aceste experienţe rezultă că extractul apos este cu atît mai toxic cu cît doza injectată animalului este mai mare.

Experienţe cu extract alcoolic din porumbul avariat

Experienţa 9. Iepure alb ; i se injectează 5 g de extract alcoolic. Moare a 18-a zi. Autopsie : o mare hiperemie la începutul intestinului şi hemoragie intestinală.

Examen microscopic :

Ficat : ţesutul interstiţial are vasele dilatate şi înconjurate de ţesut embrionar. O masă de granulaţiuni fine, de pigmenţi, se vede -în toate celulele.

Splina : prezintă o reţea alveolară, plecînd de la trabecule în ochiurile cărora pulpa splenică este compusă din mari celule cu mai mulţi nuclei, câteodată şi granulaţiuni albastre. Celulele sînt toate degenerate. Protoplasma

vacuoilată şi ceea ce este mai interesant, în peretele alve
marcată şi se observă cuiburi de mari celule, printre care
mentat, sub formă de granulaţiuni.

Rinichii : hiperemie, vase dilatate înconjurate pe alocu
înşişi glomerulii simt mai bogaţi în celule şi hiperemici, c
embrionare, mai ales în hiluri. Vasele sînt astupate printr
amintesc emboliile microbiene, dar care sînt formaţi -din g
torţi sînt adesea astupaţi prin granulaţiuni sau prin cel

Inima : sînt locuri unde musculatura mai palidă es
conjunctiv.

Plămînii : vasele dilatate ; în bronhii granulaţii,
îngroşate pe alocuri şi hiperemiate.

Experienţa 10. Şoarece alb (18 g) ; i se injectează pe
de extract alcoolic. Animalul moare a 2-a zi. Intestine
materiile fecale conţin sînge.

Experienţa 11. Şoarece de 22 g. I se injectează pe c
extract alcoolic. Animalul moare a 3-a zi.

Experienţe cu extract apos obţi
din porumbul avariat 'în mo-d

S-a injectat pe eiaile subcutanată :

1) Unui iepure de 1600 g cu o temperatură de 38°
extract;

2) Unui iepure cenuşiu cu alb de 1350 g cu temperatu
extract şi

3) Unui iepure negru de 1850 g, 4/1000 g de extract.

A doua zi, animalul 3) a fost găsit mort în cuşcă,
Iepurii 1) şi 2) trăiau. Iepurele 2 prezenta paralizia mer
temperatură de 39°„2 şi iepurele 1) era abătut, nu m'înea
de 39°,6. A treia zi, iepurele 2) care a avut dimineaţ
moare fără să fi prezentat diaree. Iepurele 1) continuă s
tămâni fără să prezinte diaree. A 20-a zi are temperatură
Animalul a mâncat puţin, pierzând, zilnic din greutate.
900 de g.

Experienţe cu extractul apos
cald (60° C), din acelaşi po

Acest extract s-a injectat la 3 iepuri în aceeaşi pro
1, iepure cenuşiu cu alb, 1400 g, temperatura 38°,6.
2, iepure cenuşiu cu botul alb, 1720 g, temperatura 3
3, iepure cu labele,albe, 1600 g, temperatura 38°,5.

A doua zi iepurii 2 şi 3 au murit cu scaune d
Iepurele 1 nu prezintă nimic anormal în aparenţă ; temp
După 4 săptămlîni animalul moare foarte slab (780 g).
timpul crescută (dimineaţa normală). La autopsie, ima
musculatura cu degenerescentă grasă.

Experienţe >cu extract alcoolic (90°) obţinut la rece

S-a injectat pe cale subcutanată la 3 iepuri, în aceeaşi proporţie ca rnai sus :

1, iepure alb, 2100 g, temperatura 39°.

2, iepure negru, 1880 g, temperatura 38°,2.

3, iepure cenuşiu, 1970 g, temperatura 38°,5.

A doua zi, iepurele 3 moare fără diaree. Iepurele 2 este muribund cu paralizia membrelor posterioare şi iepurele 1 foarte abătut, nu mănîncă şi are 39°,8. A treia zi, iepurele 2 este găsit mort în cuşcă. Iepurele 1 nu mănîncă, 39°,5 temperatură. A 5-a zi iepurile 1 este mai puţin abătut, a avut scaune diareice dar nu sanguinoiente. Temperatura 39°,2.

A şasea, a şaptea şi a opta zi, iepurele 1 mănîncă puţin, are uşoară diaree şi o temperatură de 39°. A zecea zi, el este mai bine şi mănîncă mai mult. După 3 săptămîni este complet restabilit şi cântăreşte 1450 g. Temperatura 38°,6.

Experienţe cu extractul apos al porumbului stricat în mod natural

S-a injectat la 2 iepuri pe cale subcutanată :

1, iepure negru, 1850 g, temperatură 38°,1 ; d se injectează 0,5/1000 g de extract.

2, iepure alb, 1700 g, temperatură 38°,4. I se injectează 2/1000 g extract. A doua zi animalele trăiesc, sînt abătute, prezintă diaree nesanguinolentă ; iepurele 1 are 40° şi iepurele 2, 39°,8.

A treia zi, iepurele 2 prezintă o uşoară paralizie a membrelor posterioare, cu o temperatură de 40°,2. Iepurele 1 este foarte abătut, diareea continuă, tot nesanguinolentă. Temperatura 39°;7. A patra zi, iepurele 2 moare. Iepurele 1 este foarte abătut. Temperatura 39°,6. A ciincea zi iepurele 1 nu mănîncă, temperatura 39°,6. A şasea zi, temperatură 39°,2. A şaptea zi animalul slăbeşte, cântăreşte 1510 g şi a zecea zi animalul este abătut, mănâncă foarte puţin, slăbeşte fără întrerupere ; temperatura 38°,8. A 12-a zi animalul nu mai mănâncă ; temperatura 37°,4. A 15-a zi animalul moare şi cântăreşte 1150 g.

Experienţe cu extract apos din porumb avariat (judeţul Covurlui)

S-a injectat 1/1000 g la 2 iepuri. Iepurele 1, cu o greutate de 1000 g, avea temperatura de 38°,2. Iar iepurele 2, de 1600 g, avea temperatura de 39°. A doua zi temperatura a scăzut cu un grad pentru iepurele 1 şi cu un grad şi jumătate pentru al doilea, temperatură care se menţine pană la moartea animalelor. După 3 săptămâni iepurele 1 moare şi după 6 zile moare şi iepurele 2 S-a observat în acest timp tristeţe, pierderea poftei de mîncare, tulburări nervoase şi autopsia a arătat o uşoară hiperemie a intestinului gros.

Experienţe făcute cu extract alcoolic din acelaşi porumb

S-au injectat 3 iepuri pe cale subcutanată ; iepurele 1 cu o greutate de 1350 <g cu temperatura de 38°,5, a primit 2/1000 g extract. Iepurele 2, cu o greutate de 1760 g, cu o temperatură de 38° a primit 2/1000 g extract. Iepurele 3, cu o greutate de 1900 g, cu temperatura de 39°, 2/1000 g extract. După 10 zile când temperatura a redevenit normală, li s-a injectat din nou o cantitate de 3/1000 g extract. Cei trei iepuri erau abătuţi şi nu mâncau. 1 şi 2 au avut diaree sanguinoiente.

La 10 iulie iepurele 1, temperatură iniţială 38°,5.

La 11 iulie la 6 dim. 39°; la 6 seara 39° *

La 12 iulie	39°	39°,6
La 13 iulie	39°	39°,4
La 14 iulie	39°	39°,4
La 15 iulie	39°	39°,5
La 16 iulie	39°,1	39°,1
La 17 iulie	38°,9	39°
La 18 iulie	39°	39°
La 19 iulie	38°,8	39°
La 20 iulie	38°,5	38°,8
La 21 iulie	38°,5	38°,6

La 21 iulie „ ,^ „ „

La 10 iulie iepurele 2 avea o temperatură iniţială de 38°.

La 11 iulie la 6 dim. 38°,8 la 6 seara 39°,4 temper

La 15 iulie „ 38°,3 „ 38°,8

La 20 iulie „ 38° „ 38°,2

La 10 iulie iepurele negru cu botul alb (iepure 3) avea o tură iniţială de 39°.

La 11 iulie la 6 dim. 39°,6 la 6 seara 39°,9

La 15 iulie „ 39°,2 „ 39°.5

La 20 iulie „ 38°,8 „ 39°

Experienţe făcute cu extractul apos, după extragerea uleiului din porumb

S-a injectat pe cale subcutanată la 2 iepuri, 5/100 g extract ; iepurele galben de 1500 <g şi icu o temperatură de 38°,4. Iepurele 2 alb, de 1420 g cu temperatură de 38°,6. în primele zile, animalele erau triste, nu mîncau. Diar era absentă. Temperatura, care în primele zile a fost mai ridicată, (39°,1 şi 39 a revenit după aceea la normal. După 6 luni, iepurele 1 eîntărea Î500 g iepurele 2, 1400 g.

Experienţe făcute cu extractul apos de porum stricat (judeţul Brăila)

S-a injectat 1 cc de extract la 3 iepuri şi 9 cc de apă distilată la al 4-lea, pentru control.

Iepurele 1, cu o greutate de 1910 g şi cu o temperatură de 38°,5. Iepurel cu o greutate de 1650 g, cu o temperatură de 38°. Iepurele 3 cu o greu

de 1820 g, cu o tecmiperatură de 37°,6 şi iepurele 4 cu o greutate de 1600 g şi cu o temperatură de 38°,2.

A doua zi, animalele erau triste, nu mâneau, temperatura era ridicată mai ales la iepurele 2. Pentru iepurele martor, temperatura a revenit la normal a 3-a zi. A dona zi, iepurele 1 şi 3 prezintă diaree, iepurele 2 de-abia în a 4-a zi. Martorul nu a avut diaree dar scaunele sînt mai puţin compacte în primele 3 zile, revenind apoi la normal. Animalele pierd în fiecare zi din greutate, astfel că după trei săptămîni pjierd respectiv, 350 g, 400 g şi 280 g. Martorul câştigă 100 g. După 5 săptămâni, iepurele 2 moare, fără simptome de paralizie. La autopsie se observă congestia uşoară a intestinului gros. Iepurii 1 şi 3 par complet restabiliţi după 27 zile. După 3 luni, animalele recîştigă greutatea iniţială.

Experienţe făcute cu extracte din porumb avariat din judeţul VI-aşc-a. Extract apos obţinut la rece

S-a injectat respectiv la 2 iepuri 1 cc şi 3 cc de extract : iepurele 1 alb cu 1500 g avea temperatura de 38°,4. Iepurele 2 galben, cu o labă albă, avea 1850 g şi temperatura 39°,1. A doua zi, iepurele galben moare ; iepurele 1, prezintă diaree cu sînge. Moare după 10 zile. Greutatea sa a scăzut la 1280 g. Autopsia «prezintă o hiperemie intestinală intensă.

Experienţe făcute cu extractul alcoolic (90°) din acelaşi porumb

S-a injectat la 2 iepuri acest extract şi la un al 3-lea iepure martor, s-a injectat extract alcoolic din porumb în aparenţă sănătos. Iepurele 1, de 1600 g are o temperatură de 38° iepurele 2, de 1450 g are o temperatură de 37°,5. Iepurele 3, de 1800 g are temperatură de 38°,3. Injecţiile au fost făcute la 1 august, la 6 dimineaţa, iar la 2 august cei 3 iepuri erau abătuţi. Iepurele 2 prezenta diaree nesanguinolentă şi o temperatură de 38°,6 ; iepurele 1, 39°, iar iepurele 3, 38°,5. La 3 august iepurele 2 mai are încă diaree. Iepurele 1 este abătut, mănîneă puţin)şi iepurele 3 nu prezintă nimic anormal. La 4 august iepurele 2 prezintă paralizia membrelor posterioare. Iepurele 1 este abătut, nu mănîneă şi iepurele 3 nu prezintă nimic anormal. La 5 august, iepurele 2 prezintă paralizie progresivă şi temperatura a scăzut la 38°,2. La 6 august, iepurele 2 este muribund cu o temperatură de 36°,2. La 7 august, moare, pierzând 150 g din greutate. La autopsie, se observă o uşoară hiperemie intestinală. La 10 iaugust iepurele 1 ca şi martorul, nu prezintă nimic anormal.

Experienţe făcute cu extract apos (60°C) obţinut din porumbul în prealabil tratat cu alcool (96°)

S^a injectat la 2 iepuri, 3 doze din acest extract şi unui al treilea, martor, extract apos din porumb sănătos.

Iepurele 1 cenuşiu, 1150 g, cu o temperatură de 37°,9. Iepurele 2, negru cu alb de 1280 g are temperatură 38°,4. Iepurele 3, negru cu 1000 g are o temperatură de 38°. A doua zi, iepurii 1 şi 3 prezintă o uşoară hiperemie. Iepurele 2 este

abătut şi nu mănîneă. Temperatura 39°,5. A treia zi ca şi în ziua preceden iepurele 2 are o temperatură de 39°/6. A patra zi, iepurele 1 cu o temperat de 40° mănîneă puţin ca şi iepurele 2. Iepurele 3 este bine, este sănătos. A 12-a starea generală a animalelor mi s-a schimbat. Iepurele 1 şi 2 slăbesc. A 20-a iepurele 1 şi 2 slăbesc constant şi la iepurele 1 se observă fenomene de paral ale membrelor posterioare. După 25 ide zile, iepurele 1 moare foarte slăbit. Iepurel cîntăreşte 955 g şi iepurele 3, 1150 g. A 30-a zi moare iepurele 2 (marasm).

S-au făcut experienţe cu extractul apos la cald şi cu un porumb foarte avar întrebuinţînd de asemenea ştiuletele ; porumbul era din recolta 1908 şi a sechestrat de către subinspector sanitar, dr. Buşilă. O serie de experienţe au făcute cu aceste extracte de porumb (fără ştiulete), tratat cu antiformină diluată şi lăsat; astfel c'îterva zile într-un balon, agitând din oînd în când ; după 15 presând porumbul, se observă un miros aromatic asemănător mirosului de flori tei. Am încercat să separăm această esenţă prin distilare, dar sucul obţinut nu prezenta mirosul descris ci avea un pronunţat miros de amoniac (identificat reactivul Nessler). Restul din retortă, după distilare, de culoare galbenă închi fost experimentat pe iepuri, arătîndu-se toxic, dar nu mai toxic decât extra apos. Din contra, extractele alcoolice obţinute din alcoolul în prealabil tratat antiformină au fost de o mare toxicitate. Din acest porumb am obţinut per prima dată prin acid metilic un ulei roşu, care semăna cu acel descris Lombroso sub numele de uleiul roşu al porumbului avariat.

Experienţele pe iepuri au demonstrat că nici acesta nu toxic. Cum porumbul pe care l-am întrebuinţat era de culc galbenă închis, noi am crezut că culoarea în chestiune este dato unui produs de reacţie, care este solubil în alcool metilic şi grăsime. Extractele obţinute din acest porumb fără să fie în p labil tratate cu antiformină, au fost întrebuinţate de unul din în încercări de fixare, ca antigen.

Experienţe făcute cu extractul apos din ştiul

S-a injectat sub piele la doi iepuri 0,5/1000 g şi 1/1000 g de extract.

Iepurele 1, cenuşiu, cu ceafa albă, de 1380 g are temperatura de 38°,4. rele 2, alb, de 1600 g are temperatura de 38°. A doua zi, iepurele alb moare cel cenuşiu este muribund. Moare seara. Animalele au prezentat diaree cu s Autopsia a arătat la iepurele 2 o intensă hiperemie.

Experienţe făcute cu extractul apos obţinut la rece din porumb fără ştiuleţi

S-a injectat la 2 iepuri acest extract în dozele de mai sus. Iepurele 1, de 1 are temperatura de 38°,8. Iepurele 2, de 1650 g avea temperatura de 38°,2. A zi, iepurele 1 este puţin abătut şi are 39°. Iepurele 2 are o uşoară (hiperemie

A treia zi iepurii erau mai abătuţi, mîncau mai puţin dar nu aveau d a zecea zi animalele erau puţin slăbite, iar a cincisprezecea zi, temperatur normală, ca a 30-a zi animalele să revină la stadiul lor primitiv.

ie tiţe făcute cu extract apos la 60°C
P V O ˂ ^

^ , 1420 g are temperatura de 37°,8. Iepurele 2, de 1650 g are
Iepurele g, A doua zi, animalele erau abătute dar nu aveau diaree, tern-
temperatura d" 5 38°,9. A treia zi nici o schimbare, a patra zi animalele au
peratura era ^ *> 'şi abătute. A cincea zi, animalul 1 m&are de infecţie acci-
diaree nu ra^*^\}& ătut şi nu mănîncă. A zecea zi slăbeşte, a 15-a zi, foarte
dentală. Al do$ #â membrele posterioare, iar a 16-a zi, moare ; la autopsie se
slăbit, i se P^f^ot^ de grăsimii iin ^
constată o &

Experiefttţ făcute cu extractul obţinut prin eter
de p j fără prealabilă extracţie cu apă
(porumb nezdrobit)

S-a injectat la iepuri pe cale subcutanată 0,5 g şi 0,8 g de extract pe
kilogram corp>. ţ negru de 1700 g are temperatura 38°,4. Iepurele 2 alb şi cu
Iepurele 1, ~ 1350 g şi are temperatura 38°,1. A doua zi, animalele erau
labele negre, n 'P^" & diaree, Temiperatura era de 39°,2 şi 39°,6.
puţin abătute,' ^înoau, temperatura 38°,8 îşi 39°,6. A zecea zi animalele se
A treia zi afli redevine normală. A 12-a zi animalele fiind complet sănă-
simt bine, te&V**^ observaţie,
toase sînt scoa&

Experie nt f â ^V CU extract de ^er de petrol
din po.rumb zdrobit

.. iaijectat la 2 iepuri în doză de 2/1000 g şi 1/1000 g.
Uleiul obţi • ri 9 9' temperatura 37°,5. Iepurele 2, alb, cu 1160 g
Iepurele 1* ^°. ^,e',p"^ P nimic anormal. Mănîncă totuşi puţin dar
are 38° A doua j^r-a Ş° ridicată, 38 şi 38°,4. A treia zi, idem. Aceste ani-
nu au diaree ; ^^^te ^ ^ săptămîni. în tot acest timp nu au avut diaree
male au fost ob tură erau în limite fiziologice. Uleiul obţinut dintr-un astfel
şi variaţiile de ^ fde^ inofensiv,
de porumb s-a

Experienţ jâ^ute cu extract prin alcool metilic
după deg r Ştiuletelui cu eter de petrol
• lete şi porumb zdrobit)
(Ş

S-a injectat ctract, 'după evaporarea cu alcool metilic la 3 iepuri ,
1 cc 15 cc şi 3 oluţia apoasă (o parte de extract şi 2 părţi de apă distilată
sterilă) Nu ne-atf ^° ^ it ^ ă 'experienţă de martori, pentru că nu am găsit
în acea epocă a -, (februarie) ştiuleţi care să poată fi consideraţi sănătoşi,
Xepurele 1 lOl° 9 temperatura 38°,6 şi i s.a injectat 1 cc. lepu-
rele 2 galben ou i?e temperatură de 39° şi i s-a injectat 1,5 cc. Iepurele 3,
negru'cu alb ' cu i^ ®re ° temperatură de 38°,2 şi i s-au injectat 3 cc. A doua
zi, animalele' erau abătute, slăbite. Toate prezentau diaree; temperaturile
erau de 40°, 40°£ & ^07. A iepurele 1 a fost găsit paralizat ; iepurii 2 şi 3

au murit cu diaree cu sînge. A patra zi iepurele 1 are 37°,2 şi a cincea zi moar
La autopsie, se constată o intoxicaţie. Aceste experienţe repetate cu doze foar
mici 0,3/1000 g şi 0,15/1000 g au arătat marea toxicitate a acestui extract; animale
mureau între 3 şi 7 săptămîni, căzându-le părul spre sfîrşitul bolii.

Experienţe făcute cu extract de porumb necop
şi avariat în mare parte, provenind din
judeţul Roman

S-au injectat 2 iepuri cu acest extract (grăsime), obţinut prin eter de petr
din porumb nesfărîmat; martorul primeşte grăsimea extrasă din porumbul nesf
rîmat sănătos, provenit din judeţul Ilfov.

Iepurele 1, alb, cu 1050 g are temperatură de 37°,4 şi i se injectează 0,5
Iepurele alb cu negru cu 1060 g are o temperatură de 37°,9 şi i se injectează 1
Iepurele 3, negru de 1110 g are temperatura 38°,4 şi i se injectează 2 g (iepu
martor). A doua zi, animailele sdnt abătute, mănîncă puţin şi nu au diaree. Tem
raturile sânt 39°, 38°,8 şi 38°,1. A treia zi temperaturile sînt 39°, 38°,5 şi 38
A patra zi ele sânt mai scăzute 38°,7,, 38°,2 şi 38°. A zecea zi iepurii sânt bine,
mai au diaree iar a 12-a zi animalele c'întăresc 1150 g, 1100 g, 1250 g, şi s
scoase din observaţie.

Experienţe făcute cu extractul din porumb
sfăfîmat, tratat prin eter de petrol (ulei galbe

Iepurele negru cu laba albă are 1440 g şi temperatura 38°,5 ; i se injecte
1,5 g ulei. Iepurele 2, negru, martor, are 1400 g, temperatura 38°,9 şi i se injecte
3 g ulei. A doua zii, iepurii primesc cîte o nouă injecţie ide ulei în doză dub
a treia zi temperatura este de 38°,7 şi 40°,5. A patra zi, iepurele 1 moare de o
fecţie fără diaree, iepurele martor rămîne sănătos în cele 2 zile «următoare c
de^a doua injecţii.

Experienţe făcute cu extracte prin alcool meti
din porumbul avariat după extragerea prin ete
de petrol. Martorul a primit acest extract
din porumb sănătos

Iepurele 1, cenuşiu, 1310 g, cu temperatura 38°,9 este injectat cu 1,5 cc ext
Iepurele 2, negru, 1380 g, temperatura 38°,8 este injectat cu 3 cc extract. A
zi, iepurii sint foarte abătuţi, nu mănîncă şi au o temperatură de 40°,3 şi 3
Nu au diaree. A treia zi, iepurele 1 mănîncă, precum şi iepurele 2. A patr
animalele stau culcate şi sint abătute. Temperaturile sînt de 36°,5 şi 38°. A c
zi iepurele 1 moare. Autopsia arată că moartea este datorită unei septicemii.
rele martor este -complet restabilit şi după 3 săptămîni este scos din exper
cu o greutate xie 1450 g. Această experienţă a fost repetată pe alţi 3 iepur
jectiîndu-li-se dozele următoare pentru fiecare iepure : iepurele 1, 1,5 g, iepur
2,5 g, iepurele 3, 3,5 g şi iepurele 4 '(martor), 5 g de extract prin alcool m
din porumb sănătos.

Iepurele 1, cu o greutate de 1700 g, are o temperatură de 38°,2. Iepurele 2, cu o greutate de 1450 g, are o temperatură de 38°,5 ; iepurele 3, cu o greutate de 1510 g are o temperatură de 38°. Iepurele 4, (martor) .au o greutate de 1280 g, are temperatura de 38°,5.

A doua zi, animalele sînt triste, nu mănâncă şi au temperaturi ridicate : 40°, 40°,1, 40°,6 şi 39°,5. A treia zi la fel, precum şi a patra zi. A cincea zi, iepurele 2 prezintă simptome de paralizie a membrelor posterioare. Temperaturile siînt : 40°,2, 40°,4 şi 38°,5. A şasea zi, iepurele 2 moare, pierzând 100 g din greutate ; iepurii 1 şi 3 sînt abătuţi şi nu mănâncă, martorul mănîneă. Temperaturile sînt 39°,4 ; 38°,2 şi martorul 38°,6.

A opta zi, iepurele 1 începe să mănânce, temperatura 39°. Iepurele 3 prezintă simptome de paralizie fără diaree ; temperatura 39°. Iepurele 3 este sănătos şi mănâncă, temperatura fiind de 38°,2. A zecea zi iepurele 3 moare, slăbind 200 g din greutatea iniţială. Iepurele 1 are temperatura de 39° şi martorul de 38°,3. A 15-a zi, iepurele 1 mănâncă, nu mai are diaree, temperatura 38°,5. Martorul este sănătos. A 20-a zi iepurele 1 este complet restabilit, precum şi martorul.

Experienţe făcute cu extractul apos obţinut după tratarea extractului cu o parte alcool metilic şi 10 părţi apă, concentrare ulterioară a soluţiei apoase

S-a injectat la 2 iepuri 2 cc şi 5 cc extract. A doua zi, animalele prezintă o uşoară hiperemie, absenţa diareei şi mănâncă puţin. A treia zi animalele erau bine. Timp de 15 zile, iepurii nu au avut nimic. Extractul s-a arătat inofensiv.

Experienţe făcute cu extract apos din porumb extras în prealabil prin eter de petrol şi alcool metilic

S-a injectat la 2 -iepuri 2 cc şi 5 cc extract. A doua zi, animalele prezintă iepure (martor), extract preparat în acelaşi fel, dar din porumb sănătos.

Iepurele 1, alb şi negru, cu 1060 g are 39°,3. Iepurele 2, galben, de 1450 g are temperatura 39°,9. Iepurele 3, negru cu gîtul alb, are 1050 g şi temperatura 38°,9 (martor). A doua zi, toate animalele erau abătute fără diaree. A patra zi, a 'cincea şi a şasea zi, iepurii 1 şi 2 mănâncă foarte puţin, nu au dijaree, dar au temperatură ridicată. Martorul 38°,9. A zecea zi, iepurii 1 şi 2 mor (38°,8). Martorul este sănătos.

Această experienţă a fost repetată cu doze duble ; 'animalele mureau între 10—15 zile fără a prezenta fenomene de paralizie sau de diaree. S-a injectat de asemenea şi restul extractului insolubil în apă (extras prin alcool metilic) la 2 iepuri, folosind aci un martor, căruia i s-a injectat o doză dublă, dar de extract de porumb sănătos. Animalele au supravieţuit, fără să prezinte vreun fenomen patologic.

Experienţele noastre pentru studiul toxicităţii porumbului avariat au fost limitate la iepuri şi numai rar am experimentat şi pe alte animale (cîini, şoareci, cobai). Rezultatele au fost totdeauna foarte apropiate dar nu identice.

Concluzii:

Este evident că prin studiul nostru toxicologic, am căutat n
înainte de toate să repetăm lucrările lui Lombroso în acea
direcţie şi ne-am folosit de indicaţiile sale în limitele posibile bi
înţeles, fiindcă procedeele descrise de el sînt sumare şi lipsite ade
de amănunte absolut necesare. Nu am avut de exemplu indic
asupra concentrării vehiculelor pentru extract, asupra temperaturii
duratei procesului de extracţie etc. Noi totuşi nu credem că ace
omisiuni ale lui Lombroso, ar trebui să atribuim faptul că în
perienţele noastre nu am reuşit să obţinem extractele descrise, ci
atunci cînd am lucrat cu un porumb avariat al regiunilor pelagro
sau cu un porumb într-o stare înaintată de stricăciune. Mult ti
nu am putut obţine uleiul roşu din porumb, ci numai substanţe
lorate, în majoritatea cazurilor în galben şi rar în portocaliu
mult sau mai puţin închis. Impresia noastră a fost că această c
raţie a uleiului depindea de cantitatea şi natura pigmentului pre
în diferite varietăţi de porumb. într-adevăr, uleiul extras din por
galben deschis aproape alb, a fost de aceeaşi culoare galbenă des
ca acel extras din porumbul de culoare galbenă închis, portoc
sau portocalie-roşiatică.

Am lucrat succesiv cu porumb avariat al regiunilor pelagro
cu porumb în aparenţă sănătos provenit din aceleaşi regiuni şi
porumjb sănătos din regiunile nepelagroase, dar nu am putut nicio
obţine uleiul roşu al lui Lombroso. Nu am putut explica aces
succes într-alt fel, decît presupunând că porumbul care a folosi
perienţelor lui Lombroso a fost de o culoare galbenă închis, n
portocalie sau chiar roşiatică. Prin aceste experienţe am stabil
fapt demn de reţinut şi anume : că porumbul avariat nu diferă
ţial din punct de vedere al grăsimilor de porumbul sănătos în
renţă. Cu alte cuvinte, nu există grăsimi speciale ale porumb
avariat, ceea ce am bănuit încă de la începutul studiului no
pentru anumite motive. Grăsimile porumbului sănătos obţinute
eter de petrol, cu toate că sînt analoge cu cele ale porumbului av
diferă totuşi prin culoare şi miros, miros ce aminteşte pe cel a
rumbului fiert, mult mai puţin accentuat decît acela al gră
porumbului avariat.

Această diferenţă a fost mult mai sensibilă cînd extractele
bile precum şi cele insolubile în apă, erau de o coloraţie proas
galbenă-portocalie şi roşie-partocalie. Am constatat acelaşi
în ceea ce priveşte gustul şi consistenţa altor extracte ; extr

din porumb sănătos aveau totdeauna un miros plăcut, un gust dulce şi o consistenţă mai solidă (temperatura de fuziune mai ridicată).

Cantităţile de extract obţinute din porumbul sănătos, mai ales prin alcoolul metilic, au fost totdeauna inferioare celor obţinute din porumbul avariat. Ele s-au arătat totdeauna inofensive pentru iepuri, provocînd cu greutate o uşoară hiperemie, chiar atunci cînd cantităţile injectate erau mari. Uleiul pur din porumbul avariat, obţinut prin eter de petrol, injectat chiar în doza de 5/1000 pe kilocorp la iepuri, găini, şoareci şi broaşte, nu produce nici un fenomen de intoxicaţie ci numai o uşoară hiperemie. Animalele nu prezintă nici o tulburare descrisă de Lombroso şi Erba ci din contra, greutatea animalelor tinere creşte, în timp ce aceea a animalelor bătrîne rămîne în limitele fiziologice.

Grăsimea obţinută din porumbul sănătois se prezintă în condiţii identice ca cea a porumbului avariat. La fel şi uleiurile extrase din porumbul provenit din diferite regiuni pelagroase sînt identice între ele. Aceste uleiuri de consistenţa uleiului de garoafă, de culoarea uleiului de măsline, cu mirois pătrunzător dar caracteristic şi cu un gust plăcut, fie că sînt provenite din porumb sănătos sau avariat, au fost injectate diferitelor animale. Experienţele au arătat că aceste uleiuri sînt inofensive, chiar cînd sînt injectate în doze mari, astfel încît ele nu pot să aducă un caracter distinct între porumbul avariat al regiunilor pelagroase şi porumbul sănătos.

Uleiul roşu descris de Lombroso nu este o grăsime pură, dar conţine în soluţie un pigment roşu accidental, care nu are nici o relaţie cauzală cu stricăciunea porumibiilui. Extractul alcoolic al porumbului avariat conţine de asemenea substanţe toxice şi netoxice, In afară de acest ulei fiziologic, porumbul mai conţine încă o altă substanţă grasă ; este grăsimea stratului superficial al grăunţelor de porumb de culoare galbenă şi care domină cînd uleiul este extras din grăuntele nezdrobit. Această grăsime se găseşte atît în porumbul avariat, cît şi în cel sănătos şi extrasă din unul sau din altul, ea nu diferă nici prin proprietăţi fizice nici prin proprietăţi biologice. Injectată animalelor, ea este inofensivă.

Există în sfârşit, o altă substanţă mai greu solubilă în eter de petrol, dar uşor solubilă în alcool metilic, care se extrage din porumbul măcinat. Ea este de culoare galbenă-aurie, de consistenţă răşinoasă şi se întîlneşte adesea în porumbul avariat al diferitelor regiuni de cultură. Şi pentru aceste extracte, noi nu am ajuns să stabilim caractere diferite între cele obţinute din porumbul sănătos

sau din porumbul avariat. Animalele cărora li s-a injectat substan extrasă din porumbul avariat nu au murit decît după 2—3 săptămîn prezentînd la început o uşoară hipertermie care numai rar depăşea 40 După 8—10 zile se observa tristeţe, peirderea apetitului şi paraliz membrelor inferioare. La autopsie, V. Babeş a constatat hiperem intestinală şi cîteodată sînge în intestinul subţire.

Animalele injectate cu extract apos obţinut din porumbul prealabil degresat cu eter de petrol şi apoi cu alcool metilic au mu mai tîrziu decît cele injectate cu extracte obţinute prin apă, la te peratura de 60°C. Animalele au murit fără paralizie, fără diaree, cu o uşoară pierdere în greutate; la autopsie, viscerele s-au gă normale.

Din acest studiu reiese deci, că substanţele toxice ale porumbu avariat sînt diferite, şi că cele mai toxice sînt acele solubile în a caldă (60°C) ; partea inisolubilă în apă nu este totdeauna toxică. S diul nostru pe diferite extracte de porumb avariat a arătat că subst ţele toxice diferă ca fel precum şi ca intensitate de efect :

1) după regiunea de unde provine porumbul, fie pelagroasă nepelagroasă ;
2) după cunueiste recolta, bună sau rea (porumb copt sau verde)
3) după gradul de avarie al porumbului.

Astfel se explică pentru ce diferiţi autori care s-au ocupat studiul toxicologic al porumbului avariat, descriu substanţe pe c noi nu am putut să le găsim (substanţa toxică a lui Lombroso; a lui Erba-Hansemann, analogă solaninel sau picrotoxinei e

Părerea noastră este că aceste substanţe sînt cu siguranţă re tatul activităţii vitale a anumite microorganisme, bacterii sau m gaiuri, şi că duroă natura lor, variază de asemenea şi efectele lor. Acea diferenţă mai este determinată şi de alte condiţii, aşa cum am ar în experienţele noastre cu porumbul artificial avariat.

Extractele apoase sau alcoolice obţinute din porumb (din reg pelagroase sau nepelagroase) artificial avariat, injectate în doze eg au produs efecte foarte asemănătoare, dacă nu identice. în nici un fenomenele produse nu au fost esenţial diferite de cele obţinute extractele din porumbul avariat în mod natural.

Experienţele pe iepurii cărora li s-au injectat extracte- în egale, de un gram pe kilocorp, au avut în ambele cazuri aceleaş zultate : moartea animalului cu simptome foarte asemănătoare cu descrise pentru porumbul avariat în mod natural, dar toxici . acestora din urmă a fost mult mai slabă.

Uşor modificate, aceste experienţe au fost repetate adesea în cursul anilor şi rezultatele au fost aproape aceleaşi. Nu este de mirare că extractele din porumb artificial avariat s-au arătat mai toxice, pentru că în acest caz .starea de alterare a porumbului este mult mai înaintată (cantitatea de toxină este mai mare).

în cursul cercetărilor noastre în această direcţie, am întîlnit sorturi de porumb din care nu am putut extrage substanţe şi unul din noi (V. Babeş) a reuşit să neutralizeze efectul toxic prin ser de pelagros vindecat. Aceste experienţe de neutralizare a efectelor toxice din porumbul avariat au fost făcute în 1900 mai întîi de V. Babeş. Acest fapt este de o importanţă capitală, căci rezultă că între anumite toxine ale porumbului avariat şi pelagră există un raport de cauză la efect destul de evident ; pelagrosul vindecat a cîştigat mijloace de apărare contra lor.

Cercetările lui Mărio Sereni au arătat de asemenea că tratînd animalele cu doze crescînde de extract de porumb avariat, ele cîştigă o oarecare rezistenţă faţă de aceste toxine, în virtutea faptului că sîngele lor cîştigă proprietăţi antitoxice. Aceasta dovedeşte că substanţele toxice care se găsesc în porumbul avariat produc ca şi alte toxine substanţe antitoxice în organismul animal.

Dar nu s-a arătat prin aceste experienţe că astfel de toxine ar fi într-adevăr provocatoare de pelagră.

„înainte de toate ne-am procurat mari cantităţi de extracte toxice (A. Babeş), care injectate şoarecilor, cobailor şi cîinilor, produc anumite fenomene pelagroase cum ar fi, absenţa poftei de mîncare, diaree, inflamaţiuni intestinale hemoragice, o slăbiciune generală, paralizia membrelor posterioare, convulsii tetanice şi cronice, opistotonus, afecţiuni ale pielii (mai ales descuamaţii şi căderea părului). Cum asemenea fenomene se observă de asemenea şi cu alte toxine, noi am încercat să examinăm aceste intoxicaţii, pentru a vedea dacă nu există, din întîmplare, în sîngele pelagroşilor vindecaţi, substanţe antitoxice care ar avea facultatea de a neutraliza efectul toxic, căci numai în cazul afirmativ s-ar putea stabili o relaţie între toxinele porumbului avariat şi pelagră.

Plecînd de la aceste supoziţii, noi am injectat înainte de toate, după metoda toxinelor contrabalansate, o simplă doză de toxină la un grup de iepuri, şi la un alt grup, aceeaşi doză în acelaşi timp cu serul indivizilor vindecaţi de pelagră. Am folosit în acest scop serul unei femei care a suferit de manie pelagroasă şi serul unui om care a suferit de caşexie pelagroasă înaintată şi care era pe cale de vindecare. în timp ce animalele injectate mureau la a 9-a, a 17-a sau a 20-a zi, animalele care au primit în acelaşi timp ser de convalescent trăiau 32 pînă la 60 zile şi 2 animale au rămas sănătoase luni de-a rîndul. Pentru control, s-au injectat aceleaşi doze, în acelaşi timp cu ser de om sănătos, dar rezultatele au rămas nule. Şoarecii cărora l s-a injectat simplul extract, mureau după 12 ore chiar, cu hemoragi intestinale, în timp ce acei cărora li s-a administrat şi ser de om sănătos, trăiau 15—17 ore, iar cei care au primit toxină amestecată c ser de pelagros vindecat au trăit 36 ore şi chiar 17 zile.

Iepurii care au primit un extract pur au murit după 9 zile c excepţia unuia singur care slăbind din zi în zi, prezintă o pareză extremităţilor posterioare şi o incontinenţă de urină şi de materi fecale. Doi iepuri care au primit un amestec de extract cu ser de o sănătos au murit, unul după 15 zile şi celălalt după 47 zile, într- stare de caşexie înaintată ; în ultima zi, au avut convulsii urma de paralizii spasmodice de opistotonus. Cei doi iepuri care au prim un amestec de extract cu ser de pelagros vindecat au rămas sănătoş nepierzînd din greutate şi devenind rezistenţi la toxină ,• ei suporta doze dublie fără nici un efect".

într-o altă serie de experienţe, animalele au primit extra amestecat eu ser antidifteric precum şi cu ser de animale tubercul nizate. dar aceste seruri nu aveau nici un efect asupra puterii toxi a extractului.

Efectul toxic al griului avariat şi al alcaloizilor cadaverici nu fost atenuat de către serul sanguin al pelagroşilor vindecaţi.

Din aceste experienţe V. Babeş a putut să tragă următoare concluzii :

„Este neîndoielnic că în serul pelagroşilor există o substa care are proprietatea de a anihila efectul toxic al extractului porumb avariat. Aceste substanţe se pot găsi în sîngele pelagroşi convalescenţi sau vindecaţi. Ele posedă proprietăţi specifice şi acţiune numai asupra toxinelor provenite din porumbul avariat, nu şi asupra altora".

Extractele întrebuinţate în această interesantă experienţă au obţinute după metodele indicate de unul din noi, din porumb în s de avarie foarte înaintată, luat de la nişte evrei, care îl conser pentru animale.

Experienţele datează din 1898, dar de atunci nu ne-a mai posibil să obţinem extracte destul de puternice şi specifice ca

descrise mai sus, astfel încît chiar azi nu am mai putut ajunge la rezultatele la care eram îndreptăţiţi să parvenim.

Totuşi, aceste experienţe au dat probe serioase pentru stabilirea ipotezei zeitoxioe pe o bază solidă, şi ele au toată aparenţa de a confirma o legătură cauzală între pelagră şi porumbul avariat. Dacă ele au căzut oarecum în uitare, cauza este insuficienţa metodelor pentru a se procura la discreţie toxinele puternice şi specifice provenite din porumbul avariat, căci noi înşine nu am mai fost în stare să repetăm aceste experienţe. Aceste fapte enunţate de unul din noi (V. Babeş) au fost total confirmate de Antonini şi Mariani. De asemenea lucrările lui Volpino şi Sormani confirmă specificitatea extractelor porumbului avariat în aşa fel, că această specificitate stabilită pentru prima dată de V. Babeş şi Manicatide este astăzi cu totul în afară de orice îndoială.

Ne mai rămîne numai să producem aceste toxice specifice pe o scară mare pentru a încerca să întreprindem o seroterapie sau o serovaccinaţie a pelagrei. încercările făcute în scopul de a obţine cu toxinele maidice şi cu serul pelagroşilor o deviere a complementului au dat rezultate negative, fapt ce nu vine totuşi în contra acestei teorii, căci fixarea complementului este departe de a se produce în orice boală între serul bolnavului şi agentul patogen corespunzător.

în afara experienţelor descrise piînă aici, unul din noi (A. Babeş), în colaborare cu dr. Sion, a întreprins acum cîtva timp experienţe într-o altă ordine de idei şi anume, cu scopul de a studia originea acestor substanţe toxice, puse în evidenţă în extractele de porumb avariat, în mod natural sau în mod artificial.

Atenţia noastră a fost îndreptată bineînţeles în primul rînd către această floră bogată, care se găseşte totdeauna în porumbul necopt şi prost conservat. în această privinţă studiul microscopic a arătat că în aproape toate cazurile, porumbul în chestiune permite izolarea ciupercilor (mucegaiuri), mai ales *Aspergilîus îumigatus.* Ciupercile izolate au fost cultivate pe turte de porumb (mămăligă), pe cartof, pe orez, pe grîu etc. Extractele obţinute cu alcool de 90° şi cele apoase au fost apoi injectate sub pielea şi în venele iepurilor, de preferinţă în doze determinate, Toxicitatea lor variază nu numai după specia de ciupercă izolată şi după gradul de avansare al procesului de fermentaţie, dar încă după mediul de cultură şi se pare că extractele erau mai toxice cînd proveneau din ciuperci cultivate pe mămăligă.

Fenomenele de intoxicaţie ale iepuriloi au fost aceleaşi ca şi cele descrise pentru porumbul avariat artificial.

Rezultă deci din aceste experienţe că în fenomenale toxice al porumbului avariat artificial, ciuperca în chestiune participă la pro ducerea substanţelor solubile şi că porumbul este un mediu favorab dezvoltării acestor substanţe. Circumstanţe independente de voinţ noastră ne-au împiedicat să continuăm aceste experienţe.

C) Stabilirea prin reacţii de specificitate a raportului între pelagra şi substanţele nocive sau paraziţii porumbului avariat

Am văzut că de la începutul studiului pelagrei pînă astăzi, s-a extras din porumbul avariat numeroase specii de paraziţi şi c mucegaiuri. Rămîne de stabilit dacă vreuna din aceste substan toxice, sau din aceste specii bacteriene, sau din aceste mucegaiur poate să fie cauza pelagrei — şi care din ele, îndeosebi.

Experienţele pe animale au arătat toxicitatea unora sau a alto precum şi proprietatea lor de a provoca pe animale anumite fen mene analoge cu anumite fenomene observate în pelagră. Dar de ac şi piînă a conchide că rolul specific în pelagră este datorit lor, es o distanţă şi noi experienţe s-au impus pentru a stabili în mod in dubitabil specificitatea acestor toxine şi acestor microorganism Unul din noi (V. Babeş) a imaginat aceste experienţe şi le-a ex cutat cu succes, fiind promovatorul ideii existenţei în sîngele anim lelor imunizate, a unei substanţe antitoxice adică a anticorpilor sp cifici şi susceptibili să neutralizeze toxina respectivă; prin urma ea este capabilă să transmită imunitatea altor animale ; dacă pelag este realmente provocată de aceste substanţe specifice ale porun bului, noi am înţeles atunci că este probabil ca toxina maidieă s parazitară să poată determina în organismul care luptă cu succ împotriva acestei boli formarea unei substanţe antitoxice sau m crobicide. Acest anticorp specific trebuie să se găsească în sînge pelagroşilor vindecaţi, sau în timpul iernii la bolnavii într-o sta latentă, care poate pe de o parte să neutralizeze efectul toxinei şi de alta, să fixeze complementul în prezenţa antigenului respectiv.

Prezenţa de astfel de anticorpi în sîngele bolnavilor era cu a mai probabilă, cu cît intoxicaţia prin porumb împlineşte condiţi arătate de Erli-ch ca necesare formării anticorpilor. într-adev Erlich a arătat că nu otrăvurile chimice, bine definite, cum ar alcoolul, nicotină, arsenicul şi altele, provoacă formarea anticorpil dar că în imunizarea antitoxică adevărată, se stabileşte o reacţie organismului pentru toxina respectivă. Or, în pelagră substmţa p

supusă provocatoare nu este bine definită chimic şi mai mult, ea nu provoacă o imunitate ci mai degrabă o sensibilizare a organismului pentru pelagră. Totuşi, introducerea dozelor creseînde a diferitelor toxine maidice în corpul animalelor, le face să cîştige o oarecare rezistenţă contra dozelor mai mari şi sîngele lor cîştigă proprietăţi antitoxice. Formarea anticorpilor în sîngele celor intoxicaţi cu porumb şi apoi vindecaţi, era deci foarte probabilă.

Înainte de toate, trebuia determinat dacă porumbul avariat din România conţine substanţe toxice, V. Babeş examinînd mai multe extracte preparate de către A. Babeş, a obţinut efecte toxice pentru animale. După aceasta, el a făcut cu d-şoara Manicatide şi cu dr. Buşilă experienţe destinate să stabilească legăturile ce există între pelagră şi substanţele toxice sau paraziţii porumbului avariat, adică să stabilească dacă sînt raporturi de specificitate între aceste substanţe toxice sau aceşti paraziţi şi pelagra.

Cercetarea anticorpilor specifici a fost făcută după trei metode:

1) Metoda de neutralizare a toxinelor extrase din porumbul infectat cu paraziţii respectivi, prin anticorpii specifici presupuşi în sîngele bolnavilor de pelagră vindecaţi temporar sau definitiv (V. Babeş în colaborare' cu d-şoara Manicatide).

2) Metoda aglutinării paraziţilor cultivaţi, cu serul bolnavilor sau al vindecaţilor de pelagră (V. Babeş în colaborare cu V. Buşilă).

3) Metoda lui Bordet şi Gengou a fixării complementului prin serul bolnavilor de pelagră, în prezenţa antigenelor preparate din porumb infectat cu paraziţii respectivi sau din cultura lor prin extragere cu apă, cu alcool sau cu eter şi prin emulsia culturilor în ser fiziologic (V. Biabeş, în colaborare cu V. Buşilă).

4) Reacţia lui Abderhalden la pelagroşi (cu H. Io ne seu).

1°) *Încercări de neutralizare a efectelor toxice ale extractelor din porumb avariat, cu serul pelagroşilor vindecaţi* (V. Babeş şi Manicatide)

Prima serie de experienţe întreprinse pentru a cerceta anticorpii specifici a fost cea destinată să stabilească dacă sîngele pelagroşilor sau al celor recent vindecaţi de anumite accidente pelagroase, nu ar conţine o substanţă care să neutralizeze efectele toxice ale extractului de porumb avariat.

Richet şi Hericourt în 1889 au observat că acei cîini vindecaţi mai înainte de un stafilococ particular, conţin în sîngele

lor o substanţă capabilă să prevină alţi cîini de efectul acestu microb.

V. Babeş în acelaşi an, puţin timp după aceşti autori, căutîn să modifice tratamentul pasteurian al turbării prin care se introduc în organism o (soluţie virulentă care ar putea deveni nocivă orga nismului, a arătat că în sîngele animalelor imunizate se găseşte substanţă antitoxică, care ar putea să transmită imunitatea altor an male. El arată în acelaşi timp că serul animalelor sau al oamenil imunizaţi, amestecat cu virus rabic, neutralizează virusul. De-ab mai tîrziu, Behring (1890—1892) a stabilit imunizarea pasivă cont toxinei difterice şi tetanice.

în urma unor circumstanţe inexplicabile acest principiu a răm cunoscut sub numele de legea lui Behring, cu toate că el a fo observat mai înainte de Richet-Hericourt, formulat şi c monstrat şi în eprubetă de către V>Babeş, înaintea lui Behrin

Experienţa 1. **Bazat pe acest principiu am injectat sub pielea unui iapu de 1332 g, 2,50 g de extract alcoolic, a 6 varietăţi de porumb alterat şi unui iepure de 1256 g, 2,50 g din acelaşi extract împreună ou 2,50 g ser de la o bolna care a avut o manie pelagroasă, de care s-a vindecat de 5—6 zile. Primul iepu a slăbit repede şi ai murit de caişexie a 19-a zi. Al doilea iepure a trăit 32 fără să fi prezentat nici o tulburare aparentă pînă în ajunul morţii sale cînc apărut o paralizie spastică a membrelor posterioare, apoi a membrelor anterio şi animalul a murit in opistotonus. La autopsie : congestia meningelor, hipere cerebrală. însămanţările făcute din organe au rămas sterile.**

Experienţa **2. Unui iepure de 1340 g i se injectează sub piele 2,50 g din ace extract alcoolic şi altuia de 1315 g, 2,50 g din acelaşi extract împreună cu 2,5 ser de la aceeaşi femeie. Primul prezintă fenomene de nelinişte, o mare agita urmată de convulsii. Moare după 21 zile. Al doilea supravieţuieşte.**

Experienţa 3. **Unui iepure de 1215 g i se injectează pe cale subcutanată 2,5 din acelaşi extract alcoolic şi 2,50 g ser de bolnav, care se restabilise după o s înaintată de caşexie pelagroasă. Iepurele a trăit 2 luni fără tulburări apreciab moare apoi brusc. La autopsie nu se găsesc leziuni.**

Experienţa 4. **3 şoareci sţînt injectaţi pe cale subcutanată.**

a) **şoarece de 18 g primeşte 1 g de extract alcoolic şi 1 g de ser de femeie sănătoasă (din cordonul ombilical),**

b) şoarece alb **de 18 g primeşte 1 g extract alcoolic,**

c) **şoarece alb de 17 g primeşte 1 g de extract alcoolic şi 1 g de ser d o femeie vindecată de manie pelagroasă.**

Şoarecele a moare după 15 ore.
Şoarecele b moare după 22 ore.
Şoarecele c moare după 36 ore.

Experienţa 5. a) **Unui şoarece alb de 17 g i se injectează sub piele 1 extract alcoolic şi animalul moare în primele 12 ore.** ;

b) Un alt şoarece alb primeşte 1 g de extract alcoolic şi 1 g de ser normal şi moare după 17 ore.

c) Un alt şoarece alb de 17 g primeşte 1 g de extract alcoolic şi 1 g de ser de bolnav care s-a restabilit de o caşexie pelagroasă : animalul trăieşte 17 zile.

Experienţa 6. a) **Un iepure de 1300 g este inoculat pe cale subcutanată cu 2,50 g de extract alcoolic. După 2 zile, pierde în greutate ajungînd la 1120 g şi după 7 zile la 740 g. [Moare a 9-a zi.**

b) Un iepure allb de 1380 g primeşte 2,50 g extract «alcoolic şi 2i,50 g ser normal. Se emaciază, blana se rarifică şi moare după 37 zile.

c) Se injectează unui iepure alb de 1100 g, 2,50 g extract alcoolic şi aceeaşi doză de ser de la o femeie vindecată de manie pelagroasă. Animalul supravieţuieşte.

Experienţa 7. a) **Un iepure negru este injectat cu 2,50 g extract alcoolic ; el pierde în greutate şi după 5 zile prezintă paralizia membrelor.**

b) Un alt iepure negru este injectat cu 2,50 g extract alcoolic amestecat cu aceeaşi cantitate de sînge provenit de la un pelagros înaintea părăsirii spitalului cu diagnosticul, „vindecat". Animalul supravieţuieşte.

Rezultă din aceste experienţe că anumite extracte toxice de porumb avariat pot fi contrabalansate de către serul sanguin al pelagroşilor vindecaţi. Animalele injectate simultan cu extracte toxice şi cu ser de acest fel rămîn în viaţă sau mor mult mai tîrziu decît animalele intoxicate, care nu au primit ser. Experienţele nu au putut fi continuate, din cauza lipsei de extracte maidice suficient de toxice pe care nu le-am mai putut obţine.

2°) *Metoda aglutinării* (V. Babeş şi V. Buşilă)

Cercetarea aglutininelor în sîngele bolnavilor a fost al doilea mod de a demonstra existenţa anticorpilor specifici. în acest scop am întrebuinţat serul provenind de la 12 pelagroşi ce prezentau diferite forme acute sau cronice ale bolii. Am întrebuinţat următoarele culturi:

a) Culturi de bacterii provenind de pe suprafaţa pielii şi din intestinul pelagroşilor.

b) Culturi de bacterii aparţinînd seriei coli-tifici izolaţi din organe, materiile fecale sau urinile indivizilor morţi de pelagră.

c) Culturi de microbi (coci, bacili, streptococi şi un microb analog *Bacterium maidis,* cultivate pe suprafaţa porumbului mai mult sau mai puţin avariat precum şi culturi de *Bacterium maidis* din colecţia Kral).

d) în sfîrşit amestecuri din aceşti microbi.

Nici unul din aceşti microbi şi amestecuri de microbi nu a fost aglutinaţi de serul a 6 pelagroşi.

e) Culturi de ciuperci *(Aspergilîus, Peniciîîium* şi alţii) cultiv[...] din porumbul avariat precum şi *Aspergilîus Sion,* cultivat în porum[...] avariat, în sfîrşit culturi de *Aspergilîus,* de *Peniciîîium* etc, procur[...] *din* colecţia Kral.

Rezultatul este negativ cu 12 seruri, numai cîţiva bacili din se[...] coli-tifici obţinuţi din materiile fecale diareice ale pelagroşilor [...] aglutinat puţin fără să depăşească mult aglutinarea produsă de se[...] normal (1/20—30). (De altfel aceşti bacili nu au dat reacţia Bor[...] Gengou).

3°) *Experienţe pentru cercetarea anticorpilor specifici în sîn[...] pelagroşilor prin metoda lui Bordet-Gengou, cu fixarea complemen[...]* (V. Babeş şi V. Buşilă)

Pentru a pune mai bine în evidenţă prezenţa anticorpilor [...]cifici în sîngele pelagroşilor, am întreprins o altă serie de experi[...] prin metoda fixării de complement a ţui Bordet-Gengou[1]). Ain în[...]buinţat ca anticorp serul a 38 de pelagroşi cu forme cronice ăle b[...] şi antigene preparate, fie din substanţele extrase din corpul bo[...]vilor (dejecţii, urină, piele), fie din porumbul infectat de diferiţi p[...]ziţi, fie din culturi de diferiţi paraziţi ai porumbului, fie în sfîrşit [...] culturi de diferiţi microbi şi ciuperci,' de la pelagroşi (strept[...] diferiţi, bacili din seria tifo-coli, izolaţi din intestinul *şi* urina [...]groşilor) şi din porumbul stricat al regiunilor pelagroase.

1) 3 varietăţi de *Aspergilîus* patogen, izolaţi din poru[...] avariat.

2) Varietăţi de *Peniciîîium.*

3) *Bacterium maidis.*

-4) Bacterii, precum şi extracte făcute direct din porumbul av[...]

5) Streptococi cultivaţi de pe plăgile, organele şi intestinele [...]groşilor.

Microbii şi ciupercile menţionate au fost folosite ca antigen[...] în emulsii de cultură, fie în extracte eterice, fie în emulsii, f[...] extracte eterice apoase, fie în sfîrşit în soluţii în antiformină, n[...]lizate prin acid sulfuric.

[1]) Aceste reacţiuni au fost efectuate nu numai după metoda ori[...] Bordet-Gengou dar şi după .cea indicată de Bauer-Hecht şi perfec[...] de Buşilă, prin introducerea titrajului prealabil al hemolizinei naturale a [...] căutat, în vederea recunoaşterii exacte a indicelui hemolitic al acelui ser[...] aceasta metoda nu se putea aplica decît la foarte puţine seruri şi dădea r[...] nesigure. După comunicarea acestui procedeu la Societatea biologică, acesta [...] admis în mai multe laboratoare (ca la Inst. Pasteur) şi aplicat atît laetodei [...] Hecht, cît şi celei originale Bordet-Gengou.

Din porumbul regiunilor pelagroase, noi am întrebuinţat ca antigen diferite extracte obţinute de unul din noi, unele solubile, altele insolubile în eter de petrol.

Aceste extracte erau în parte toxice pentru animale, provocînd iritarea pielii şi căderea părului. Am mai încercat încă 2 feluri de uleiuri roşii toxice, extrase din porumb sănătos şi porumb stricat.

Din scaunele bolnavilor am făcut extracte apoase şi din sînge extracte eterice. Ca antigen martor, am întrebuinţat culturi de diferite varietăţi ale barilului *Coli communis,* de streptococi piogeni şi lecitină.

Ca ser de control, am întrebuinţat serul normal şi serul sifilitic. In tabloul următor am rezumat experienţele noastre :

Nr. experienţei	Nr. şi specificarea cazuri examinate	1-38	normal	normal	normal	sifiltic
1	ser pelagros extr. de urină alexină cobai 1/10 hemolizină glob. berbec 5 % ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	>	» yy		„»
2	ser pelagros extr. urină alex. cobai 1/10 hemolizină glob. berbec 5 % ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 01 1 1 1,6 ac	) J >	yy		»
3	ser pelagros extr. ap. diar. pelagr. alex. cobai 1/10 hemolizină glob. berbec 5 % ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	? i	yy		yy
4	ser pelagros extr. eter. diaree alexină hemolizină glob. berbec 5 % ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	yy		yy	»

(continuare)

Nr. experienţei	Nr. şi specificarea cazuri examinate	1—38	normal	normal	normal	sifilitic
5	ser extract eteric din pielea de pelagros alexină hemolizină globule 5 % ser fiz. 9⁰/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,
6	ser emulsie de ulei roşu din porumb avariat alexină hemolizină globule 5 % ser fiz. 9⁰/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,,4 ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,
7	ser emulsie de ulei roşu din porumb sănătos alexină hemolizină globule 5 % ser fiz. 9⁰/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ., ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,
8	ser extract porumb infectat cu *Aspergillus fumigatus* alexină hemolizină globule 5 % apă rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	, ,
	ser extract de porumb I alexină hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	01 02 1 1 1 1,6 ac	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	
	extract de porumb II alexină hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	,, ,, ,, ,, ,, ,, ,,	

Nr. experienței	Nr. și specificarea cazuri examinate	1-38	noirnal	normal	normal	sifilitic
11	ser extract eteric de *Aspergilîus fumigatus* alexina hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac		″		
12	ser extract eteric *Aspergilîus fumigatus* alexina hemolizină globule 5% _rez. negativ	02 02 1 1 1 ac				li
13	ser extract eteric de *Peniciîîium glaucum* alexina hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ reg. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac		li	»	
14	ser extract eteric de *Aspergilîus fumigatus Sion* alexina hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac				»
15	ser soluție de *Aspergilîus fumigatus* în antiformină alexina hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac		i		
16	ser emulsie de *Aspergilîus fumigatus* alexina hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ (	02 02 1 1 1 1,6 ac (	»			

(continua

Nr. experienței	Nr. și specificarea cazuri examinate	1-38	normal	normal	normal	sifilitic
17	ser emulsie culturi a unei bact. din materii fecale pelagroase alexina hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac j				99 99 99 99 99 99
18	ser emulsie de de culturi de bac Coli comanis din fecale normale alexina hemolizină globule 5% serv. fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac			99	99
19	ser emulsii de cult. de bac. coli din fecale de pelagroşi alexina hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	ac			99 9 9
20	ser emulsii de cult. de bacili din scaunele pelagroşilor alexina hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac		»		» 9 9 99 99 99 99
21	ser emulsie de culturi de bac. din pielea pelagroşilor alexina hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	»			
22	ser extract de inimă de cobai alexina hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac		»	99	9

(continuare)

Nr. experienței	Nr. și specificarea cazurilor examinate	1-3S	normal	normal	normal	sifilitic
23	ser extract de ficat sifilitic alexină hemolizină globule 5% ser fiz. 9«/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 hi ac		1 "		
24	ser lecitină alexină hemolizină globule 5% ser. fiz. 9%₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	»			
25	ser emulsie de *Penicillium gl..cum* alexină hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	»			
26	ser extract eteric de *Bact maidis* alexină. hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac				
27	ser emulsie streptococ cultivat dm sînge pelagros acut febril alexină hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	»			
28	ser culturi din flictene pelagroase alexină îemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	l 1			

(continu

Nr. experienței	Nr. și specificarea cazuri examinate	1-38	normal	normal	normal	sifil
29	ser emulsie de *Bact. maidis* alexină hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	„ „	„		
30	ser extract alcoolic de *Aspergilius fumigatus Tes.* alexină hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac		„		
31	ser extract eteric din cărbunele • porumbului alexină hemolizină globule 5% ser. fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac			„	
32	ser extract apos din cărbunele porumbului alexină hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	„	„ „		
33	ser extr. eter. cult. bacii alexină hemolizină globule 5% ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac		„	„ „ „	
34	ser emuls. cult. T alexină hemolizină globule ser fiz. 9°/₀₀ rez. negativ	02 02 1 1 1 1,6 ac	„ „			

IV

ANATOMIA PATOLOGICĂ

LEZIUNI MACROSCOPICE ÎN PELAGRĂ

Peiagroşii pot muri în diferite stadii ale bolii sau în urma anumitor complicaţii, aşa încît cadavrele se prezintă eu leziuni şi aspecte variate.. Noi nu am văzut aşa-zisul tifos pelagros şi cazurile mortale chiar în stadiile acute ale maladiei sînt rare. Majoritatea pelagroşilor mor cu forme cronice de pelagră. în cîteva cazuri, am examinat pelagroşi care .s-au sinucis, dar ei nu prezentau leziuni acute. Numai prin biopsie sau prin examenele ulcerelor, a secreţiilor sau ale sîngelui, noi am putut să ne procurăm material proaspăt de pelagros. Majoritatea cadavrelor de pelagroşi provin deci din cazuri cronice sau asociate cu alte boli. Cum cauza obişnuită a morţii este o boală mintală cu complicaţiile sale, autopsiile de pelagroşi se fac cel mai adesea în spitalele de boli mintale. In aceste cazuri avem de a face cu manie, cu stări de iritaţie sau de degenerescentă, sau cu paralizii. Cadavrele sînt de obicei foarte slăbite, cu toate că se întîlnesc cîte unele în bună stare de nutriţie (acei care au muifit de maladii intercurente). Ceea ce atrage atenţia este mai ales coloraţia închisă a părţilor bine delimitate, care sînt expuse razelor solare. Constatăm apoi, ca de altfel şi în alte boli degenerative, leziuni trofice, mai ales leziuni intense de decubit care adesea trebuie considerate ca o cauză determinantă a morţii. Pielea părţii afectate se prezintă sub un aspect foarte variabil, după gradul şi natura leziunilor. Adeseori, leziunile sînt puţin pronunţate şi se mărginesc la o pigmentare, care este mal pronunţată la limita între părţile expuse şi cele acoperite. Părţile descoperite arată cîteodată o tendinţă la descuamare şi la cicatrizare. Pielea este subţire, lucitoare, mai mobilă, zbîrcită, plastică (fără elasticitate). In alte cazuri, ea este tumefiată şi întărită.

In cazurile foarte vechi, pielea devine cicatriceală, leucodermică în părţile expuse soarelui, în timp ce o zonă mai largă în jurul părţilor decolorate este brună închis. Dermul şi ţesutul subcutanat sînt adesea atrofiate. Musculatura, mai ales muşchii mici ai mîinii şi ai picioarelor sînt atrofiaţi şi prezintă diverse degenerescente. Ei arată adesea palizi, alteori de un brun-închis şi elasticitatea lor a dispărut;

adesea ei sînt plastici, lucitori şi ceroşi. Nu am
musculare în raport cu poliomielitele, aşa cum s-
In multe cazuri de pelagră, oasele prezintă c
slăbiciune şi cu o mare friabilitate, mai ales a
este numai rezultatul unei atrofii simple, dar în c
constatat o proliferare chiar a măduvei în de
osoase, în aşa fel încît substanţa compactă este
stanţa spongioasă, cu măduvă de culoare roşi
oasele afectate (craniu, coaste, stern şi altele) prez
compactă şi cea spongioasă un ţesut particular
ducînd o îngroşare a osului.

Tubul digestiv prezintă adesea leziuni dest
Buzele prezintă cîteodată descuamaţii, în
adesea slngeroase. Limba are adesea epiteliul î
piele de crocodil, cu crăpături cîteodată sînger
rante. Adesea ea este leucoplazică. Se găseşte de
şi o descuamare cu eroziuni, în esofag.

Mucoasa stomacală este aproape totdeaun
mamelonată, cu mici ulceraţiuni sau eroziuni he
sine înţeles că aceste simptome depind de v
cazurile acute se întîlneşte un edem acut al fa
hemoragice şi cu mici ulceraţii acoperite de e
timp ce în cazurile cronice, mucoasa este atro
netedă.

Intestinele sînt de obicei contractate pe toa
multe cazuri, chiar şi lungimea intestinelor este
stare normală (probabil stări hipoplazice). în cazu
cîteodată o enterită cu hiperemie şi edem pr
începînd de la duoden piînă la rect. Cîteodată p
ramolite sau întărite, ele fiind sediul ulceraţiil
vente sînt mici ulceraţiuni, mai degrabă de r
întîlnesc de preferinţă în intestinul gros. Aci se
ficări profunde inflamatorii şi degenerative ca
leziuni dizenterice. în alte cazuri de emaciere
o atrofie foarte pronunţată a intestinului, pig
{nici ulceraţii cronice sau cicatrice folieulare,
leziuni vindecate. în totalitatea lor, aceste lez
întindere şi prin intensitate, au un caracter des
Putem menţiona încă, că asociaţia acestor
adică tuberculoza intestinului gros cu ulceraţii

ventă şi grăbeşte terminarea vieţii bolnavului. In cazurile acute, ficatul este adesea mai hiperemiat şi prezintă infiltraţiuni grăsoase. în cazurile cronice, el este mărit, de consistenţă mai dură, dar fără a fi granulos. Adesea, are un aspect gras. Este sigur că în cazurile de febră sau de infecţii secundare, întîlnim un ficat tumefiat şi flasc, dar fără să constatăm cazuri de degenerescentă grăsoasă.

Vezicula biliară şi bila nu prezintă nimic special.

In pancreas nu am găsit nimic particular. în afară de faptul că el este mai hiperemie, în cazurile acute.

Aparatul respirator este relativ puţin alterat, mai ales în cazurile acute. In cazurile cronice se întîlneşte tot cortegiul leziunilor pulmonare : bronşită, enfizem, pigmentaţii, atelectazii, carnificaţii, precum şi edem pulmonar acut sau cronic, şi întreaga serie a acestor stări hipostatice. Pneumoniile lobare şi lobulare care se întîlnesc în pelagră nu par să aibă nimic caracteristic. Totuşi, la indivizii caşectizaţi, pneumonia francă nu se dezvoltă, cu toate că se găsesc mulţi pneumococi ; dar nu avem de a face cu formele adinamice ale pneumoniei şi cu îngroşarea splinei, aşa cum a constatat Ziemssen, Tuberculoza pulmonară este foarte frecventă în aceste cazuri, dar noi nu am putut constata o mai mare virulenţă a bacilului tuberculozei, aşa cum au descris alţi autori.

In multe cazuri de moarte, datorită degenerescentei şi slăbirii, se întîlnesc pneumonii prin corpuri străine, pneumomalacie şi chiar gangrena, abces etc. Din cercetările noastre, în pelagră, vasele mari sînt adesea modificate. Anumite vene mari sînt dilatate, şi mai ales în cazuri do leziuni acute, se întîlneşte o hiperemie a organelor.

Dar leziunile cele mai importante sînt cele ale *arterelor mari.* Este foarte adevărat că se întîlnesc cîteodată cazuri de pelagră fără leziuni de artere, dar în urma cercetărilor noastre, trebuie să afirmăm că se întîlnesc foarte des la pelagroşii încă tineri, morţi de o pneumonie cronică, cu sau fără leziuni mintale, o aortă foarte ateromatoasă sau scleroasă, care nu corespunde deloc cu vîrsta individului; în aceste cazuri nu am putut constata nici sifilis şi nici alcoolism, fapte ce ar fi putut explica aceste leziuni ale arterelor.

Leziunile au totuşi ceva caracteristic ; se găseşte într-adevăr o ateromatoză cu pierdere de substanţă sau o scleroză înaintată cu calcifieri şi tumefacţii scleroase şi cîteodată cu o strîmtorare a vasului, în aşa fel încît noi nu ezităm să considerăm această leziune ca o leziune caracteristică şi în concordanţă cu leziunile importante ale celor mai mici artere.

Leziunile inimii trebuie să fie şi ele importante, dacă considerăm simptomatologia bolii. Valvulele aortice sînt adesea îngroşate şi scle roase. Dar leziunile cele mai importante sînt în miocard. într-adevăr în cazurile febrile şi acute, ca şi în formele cronice, găsim o flasciditate şi o deoolorare a fibrelor musculare. în general miocardul este brun mai flasc, ventriculul stîng de obicei dilatat, şi musculatura arată o marmorare cu pete galbene şi cu părţi fibroase. Nu rareori se întîlnesc cazuri în care miocardul prezintă caracterele unei miocardite pronunţate, în alte cazuri, întîlnim o hipertrofie asociată cu o degenerescentă şi în sfîrşit, în cazurile de slăbiciune avansată, putem vorbi de o adevărată atrofie brună a miocardului.

Organele hematopoietice prezintă de obicei leziuni atrofice. Astfel splina este adesea mai mică, violacee sau roşie închis, cu capsula şi trabeculele îngroşate. Se găsesc de asemeni cîteodată îngroşări ale capsulei ficatului şi ale anexelor sale.

In cazurile acute, septice, ce produc o stare de caşexie acută splina este de obicei mărită, îngroşată.

Ganglionii limfatici nu prezintă de obicei leziuni, cel puţin la adulţi, în timp ce la copii, ei sînt tumefiaţi şi cîteodată tuberculoşi. Am văzut cazuri de *tabes mezeraicus,* cu mase cazeoase şi topite ; în aceste cazuri se găseşte dîteodată o adevărată stare limfatică, cu o oprire în dezvoltarea organelor şi într-un caz, noi am constatat şi hipertrofia timusului.

Rinichii sînt mai hiperemiaţi în cazurile acute. In cazurile cronice cu slăbire generală, întîlnim atrofie. Cîteodată sînt granuloşi. Capsula se desprinde greu, se întîlnesc destul de des leziuni de ateroscleroză renală, mai rar o scleroză atrofică a rinichilor cu arterioscleroză Arterele sînt adesea mai evidente pe secţiunile cercetate, venele mici sînt dilatate şi se întîlnesc mici chişti. In alte cazuri, avem di contra o hipertrofie a rinichiului, capsula se desprinde uşor. Suprafa de secţiune a substanţei corticale este mai largă, palidă, friabilă. I cazurile avansate, se poate găsi cîteodată chiar un rinichi normal da foarte anemiat.

Celelalte părţi ale sistemului urogenital, în general nu prezin leziuni. Totuşi, se poate observa la femei precum şi la bărbaţi, o hipo geneză a aparatului genital, cu uter, ovare şi testicule infantile.

Capsulele suprarenale sînt puţin alterate. Se poate spune c partea corticală conţine mai puţină substanţă grasă, organul şi m ales stratul reticular este de obicei foarte pigmentat. In unele cazu se constată o induraţie difuză a ţesutului conjunctiv, mai ales retr

peritonial sau o pigmentaţie a anumitor organe cum ar fi inima, capsulele suprarenale, cu sau fără atrofia acestor organe. Nu este îndoielnic că induraţia şi pigmentaţia pot surveni în cazurile cînd splina este foarte mare din cauza malariei, care coincide adesea cu pelagra. Dar considerînd pigmentaţia închisă a pielii expusă la soare a bolnavilor pelagroşi, se poate presupune că aceste pigmentări ale organelor interne sînt proprii bolii.

Găsim într-adevăr cazuri frecvente cu o pigmentaţie intensă unde splina este mică. Mulţi pelagroşi sînt sifilitici şi prezintă evidente leziuni sifilitice.

Se constată apoi, spre sfîrşitul vieţii bolnavului, mari leziuni de tuberculoză şi adesea diferite degenerescente (amiloide) a diverselor organe. în alte cazuri, vedem pelagra asociată cu stări infecţioase, septice, pledînd de la eritemul bulos sau flegmonos, la abcese, la infecţii generalizate sau diateze hemoragice etc.

Sistemul nervos. Majoritatea autorilor constată procese iritative acute sau cronice, în creierul şi meningele pelagroase. Personal, am întîlnit de obicei o îngroşare difuză sau pete lăptoase a piei-mater precum şi un edem cerebral, parţial sau general. în cazurile combinate cu scorbut, am găsit echimoze şi chiar hemoragii în creier, complicate cîteodată cu mici focare de ramolisment. Se găsesc în meninge ca şi în piele, pigmentări pronunţate. Am văzut cazuri de osificaţie parţială şi de aderenţe a .meningelor la creier şi la măduvă, chiar la indivizii tineri. într-un singur caz de manie pelagroasă cronică cu paralizie, am constatat o meningoencefalită cronică pronunţată, cu aderenţe în regiunea lobului frontal.

Cîteodată întîlnim o adevărată atrofie a creierului, cu edem meningeal şi hidrocefalie intensă. Vasele prezintă o uşoară scleroză. Dacă examinăm creierul mai de aproape, găsim o atrofie a substanţei corticale, combinată cu o induraţie difuză a ţesutului. într-un cuvînt, sînt modificări aproape constante. Putem totuşi să spunem că leziunile cele mai pronunţate, le-am întîlnit în lobul frontal. De asemeni, am întîlnit aderenţe mai puternice între creier şi meninge, cu o îngroşare, o scleroză şi un edem al meningelor, precum şi o stare ciuruită a substanţei albe. Se văd aci, mai ales la suprafaţa creierului, hemoragii, chisturi hemoragice sau pigmentări în urma hemoragiilor. Măduva prezintă aproape aceleaşi leziuni, dacă nu chiar mai pronunţate. îngroşarea şi pigmentarea meningelor aci, este foarte marcată. Substanţa nervoasă este de o consistenţă foarte diferită în diversele ei părţi. Se observă microscopic scleroză sistematică sau în focare ; alături de ea există

focare de ramolisment. Canalul central este adesea obliterat şi noi a întîlnit atrofii şi scleroze în regiunea rădăcinilor posterioare.

Pentru a arăta particularităţide leziunilor din măduvă, noi pute să descriem secţiunile colorate după metoda Weigert şi observate c ochiul liber. în timp ce în unele secţiuni transversale se găse leziuni exogene ale măduvei, în altele găsim scleroza fasciculel piramidalilor încrucişaţi şi ai celor posteriori. în sfîrşit, pe alte se ţiuni ale aceleaşi măduve, leziuni exogene sau leziuni care se întin aproape integral pe cordoanele posterioare ; în alte cazuri, zone radiculare anterioare şi ale lui Lissauer precum şi fasciculele cer beloase directe sînt mai alterate. Am constatat adesea focare scleroză, de degenerescentă, şi induraţia ganglionilor spinali. sfîrşit, se găsesc leziuni a coloanelor lui Clarke, care nu au fost se nalate de către alţii. Noi credem că toate aceste leziuni depind de o parte de leziunile primitive ale meningelor şi de acele a măduvei, pe de altă parte. Am desenat astfel, în fig. 14 din planşa leziunile scleroase în parte sistematizate ale măduvei, într-un caz manie pelagroasă, cu paralizie. Vedem în regiunea cervicală, focar de scleroză, care provenind de la periferia posterioară dreap produce o atrofie şi o refracţie a acestei regiuni.

Mai există încă în tot lungul măduvei o degenerescentă şi iritaţie a periferiei, care pătrunde pe alocuri în profunzime sub for de scleroză, prezentînd adesea focare triunghiulare infarctifor Această pătrundere de leziuni periferice se produce cel mai des nivelul cordoanelor laterale şi posterioare ; noi nu ne îndoim că ar fi de origine meningeană vasculară. în aceste cazuri, într-adev meningele erau foarte îngroşate, indurate, foarte pigmentate şi puter aderente măduvei. Este evident că dacă se ia în considerare ma extensie a sifilisului, mai ales în regiunile unde bîntuie pelag atunci trebuie să admitem că astfel de leziuni de meningoencefal şi scleroză, sau numai o parte dintre ele, pot fi de origine sifiliti Cercetări ulterioare, mai ales în ceea ce priveşte treponema, se imp în acest caz.

HISTOLOGIA PATOLOGICĂ A PELAGREI

Publicăm aci cercetările cele mai amănunţite asupra histolo pelagrei, pentru că ele pot să contribuie la lămurirea histogenezei etiologiei acestei boli. Vom reprezenta yi acelaşi timp în plan II -— VI unele din observaţiile noastre.

a) Leziunile pielii

în ceea ce priveşte pielea alterată în pelagră, trebuie să distingem starea sa la copii, la adulţi, precum şi în diferite regiuni şi în diverse faze ale bolii. Am constatat în stadiul eritematos şi în cazurile cele mai acute, în descuamare şi în micile biopsii de piele colorate după procedeul Romanovsky, în interiorul celulelor epiteliale şi în afara celulelor, diferite formaţiuni pe care le-am figurat în 1912, în planşa XXII fig. 28 din monografia lui V. Babeş şi V. Buşilă şi anume: mase eozinofile, vacuole neregulate limitate de o zonă albastră şi în fine, o cantitate de granulaţii fine de un diametru de cîţiva microni, aproape rotunde, de culoare roşie, cu 1 sau 2 puncte albastre în centru, semănind prin aceasta cu cei mai mici corpusculi Negri.

Cum aceşti corpusculi se colorează cu acid osmic şi se fixează cu mordanţi, putem spune că ei posedă reacţia clamidozoarelor. Se găsesc de asemeni astfel de formaţiuni în frotiurile stratului lui Malpighi (fig. 29c). Nu m-am pronunţat asupra importanţei acestor formaţiuni. Credem că ele merită atenţia şi că ar putea exista un raport între ele şi pelagră. O secţiune a pielii din dosul mîinii în momentul descuamării, cu început de atrofie, este desenată în planşa XVIII pct. 1. Insist asupra constatării următoarelor: stratul cornos pe cale de descuamare este destul de regulat, de culoare roşie (coloraţia Weigert pentru fibre elastice şi eozină) ; stratul *lucidus* este bine dezvoltat, stratul cu eleidină este subţire, stratul lui Malpighi semicornificat. Membrana proprie este foarte groasă şi de o culoare roşie intens (cu eozină) ; această îngroşare trebuie să aibă cea mai mare inportanţă pentru nutriţia stratului lui Malpighi, aducînd o întrerupere în schimbul nutritiv între papilele şi straturile mai profunde. Şi papilele suferă din cauza acestui înveliş, pe care noi putem să-l numim hialin. într-adevăr se observă o atrofie a papilelor. Sub stratul papilar există un alt strat omogen colorat în roşu, care indică baza papilelor sub forma unui strat paralel cu suprafaţa pielii.

Totuşi, cea mai importantă leziune pare să fie o enormă îngroşare a straturilor superficiale ale dermului în acelaşi timp cu o fragmentare a ţesutului elastic. Am desenat mai de mult această particularitate (1901) teza lui Luca Teodoriu). In figura 17 (/), din planşa III, reprezentăm particularităţile acestui strat elastic. Vedem acolo cum fibrele şi lamelele elastice (/) se fragmentează şi devin în acelaşi timp mai voluminoase, pierzînd în-parte afinitatea lor pentru

coloranţii specifici care pun în evidenţă ţesutul elastic. Aceste lezi
sînt aşa de manifeste şi hipertrofia lor este atît de evidentă, în
noi ne îndoim asupra interpretării că acestea ar fi leziuni senile. I
contra, piesele provin de la un bărbat de aproape 30 ani şi, în p
această hipertrofie şi această fragmentare nu sînt întîlnite niciod
ia bătrîni, într-un grad atît de excesiv. In pelagră, acest ţesut
mează adevăraţi noduli şi adesea straturi neregulate, ocupînd
mai mare parte a dermului. Intr-un caz, noi am putut constata
alături de degenerescenta hialină a fibrelor elastice, se mai găse
şi o infiltraţie a fibrelor, cu mici picături de grăsime.

Planşa IV, figura 4, arată o secţiune a pielii încheieturii mîinii
la un pelagros de 35 de ani. Se remarcă o descuamare a stratu
cornean *(c),* pigment galben în celulele bazale *(M)* şi un strat gros
fibre elastice în derm *(m).* Se constată degenerescenta fibrelor elast
care au pierdut în mare parte colorabilitatea prin metoda Weigert.

Vedem deci, că hipertrofia şi degenerescenta consecutivă a ţe
tului elastic al pielii joacă un rol important în pelagră. Aceste fapte
explică în parte, congestia, hipertrofia şi degenerescenta particul
(„mănuşa prea largă") în pelagră. Sînt cazuri de pelagră în care pi
se ridică în pliuri mamelonate sau verucoase. în aceste cazuri se
tîlnesc anumite particularităţi microscopice.

Alături de descuamaţie (pl. III, fig. 17) se mai vede o îngroşar
stratului lucid, stratul lui Malpighi este relativ subţire, papilele sîn
parte lărgite şi edemaţiate *(d),* vasele mai superficiale sînt dilatate
înconjurate de o zonă emibrionară *(v).* în mijlocul ridicaturilor se
foiiculii piloşi dilataţi, cu mai multe fire de păr *(F)* ; la baza lor
observă muşchiul erector, foarte îngroşat *(m)*; apoi urmează un s
conjunctiv, uşor edemaţiat şi pe stratul grăsos subcutanat, un strat
lorat în roşu închis cu picrocarmin, format din fibre groase ondul
provenite din îngroşarea enormă şi degenerescenta hialină a ţesut
elastic. Avem a face aci, bineînţeles, cu o leziune veche, dar făr
enormă îngroşare a ţesutului epitelial, fapt ce se întîlneşte mai ales
cazurile foarte cronice de pelagră. Leziunile epiteliului se înso
adesea de o îngroşare a stratului lucid şi granulos, şi de o semico
ficare a stratului lui Malpighi.

Această stare încreţită a pielii, care dă mănuşii pelagroase aspe
de a fi prea mare pentru mînă, este în mare parte expresia de
nerescentei ţesutului elastic. Figura 2 din planşa IV ne arată le
nile unui caz de pelagră recidivantă, dar nu prea veche. înainte
toate observăm la suprafaţă un strat compact de microbi. Sînt ba

şi diplobacili, formînd un fel de zooglee la suprafaţa pielii. După aceea urmează straturile în descuamare -care constau într-o tumefacţie a protoplasmei celulelor corneene, dar fără să-şi piardă total vitalitatea lor ; nucleii sînt în parte conservaţi şi înconjuraţi de un spaţiu produs de refracţia protoplasmei, în parte îmbibaţi de un lichid, astfel că descuamaţia poate fi considerată ca rezultatul topirii acestui strat. In acest caz, nu se vede o delimitare a stratului lucid, ci se vede stratul cu eleidină *(e)* precum şi modificările stratului lui Malpighi. Aceste modificări constau în aceea că nucleii devin palizi şi că în jurul lor se găseşte o mare vacuolă. Celulele învecinate sînt confluente, formînd o reţea uşor eozinofilă, în ochiurile căreia se găsesc nucleii celulelor epidermice ; nu se vede o proliferare a celulelor în profunzimea stratului bazai *(cc).* Dermul este uşor modificat. Se vede că alături de descuamaţia epiteliului, există încă o semicornificaţie a epiteliului, a stratului lui Malpighi, care constituie o leziune mai stabilă în pelagră.

Dacă trecem acum la stările foarte cronice, ca cele reprezentate în planşa IV, figura 3, întîlnim o adevărată cheratoză, o îngroşare remarcabilă a stratului corneean a dosului mîinii. Am reprezentat pielea la nivelul unei glande sudoripare şi se vede cum această glandă perforează straturile (s). La suprafaţă, există un strat descuamat, colorat mai degrabă în albastru *(c).* După aceea, urmează mai multe straturi roşii *(c')* şi apoi încă un strat descuamat albastru *(c"),* în sfîrşit un strat lucid enorm, compus dintr-un strat roşu şi dintr-altul albastru. Toate aceste straturi au o îngroşare tripla decît stratul Malpighi. Stratul granulos *(g)* este îngroşat. Stratul lui Malpighi nu este prea modificat. Stratul bazai este pigmentat prin granulaţii inegale galbene ; papilele sînt uşor dilatate *(p),* vasele papilare înconjurate de mari celule de origine epitelială ; se găsesc încă cîteva cromatofore, celule plasmatice, eozinofile şi cîteva polinucleare.

Figura 1, din aceeaşi planşă, reprezintă încă un caz cronic scleros de pelagră. Coloraţia nu este făcută decît cu albastru de metilen. Aci, ca şi într-un caz anterior, se vede suprafaţa pielii acoperită de un strat gros de microbi *(m),* bacterii şi diplobacili cu granulaţiuni cromatice bine colorate, reprezentînd o singură specie de microbi. Dedesubt, urmează un strat necolorat în albastru ci în galben, omogen, prezentînd pe alocuri cîte un nucleu pe cale de descuamare (c). Găsim apoi un strat bine colorat în albastru, cu nuclei bine coloraţi şi ei, dar turtiţi parcă sub presiunea suprafeţei ; este restul stratului lui Malpighi, într-aşa un stadiu, încît avem o transformare, o chera-

tinizare, a epidermului întreg *(Ma).* Mai jos, există un ţesut scler
care corespunde membranei proprii, enorm de îngroşată, cu papil
lărgite şi suprafeţei dermului *(isc)*; apoi încep să apară cîţiva nuc
alungiţi care trec într-un ţesut celular particular, compus din fib
Maste, mici vase cu endoteliul tumefiat şi cu o mare cantitate
celule alungite cu protoplasma cu granulaţiuni roze sau brune (c
matofori tineri ?) *(pt)*; există încă hematii infiltrate în ţesut, to
avînd aparenţa unei iritaţii cronice particulare.

Planşa V, figura 6, arată un caz cu cîteva particularităţi. Co
raţia cu albastru de metilen şi eozină arată că stratul cornean e
format din straturi alternante corneene, uniform colorate în roz,
descuamate. Stratul lucid este de asemeni foarte gros, cu particu
ritatea că se văd nuclei palizi şi granulaţiuni foarte colorate *(c')*. S
stratul lucid, se văd resturile unui strat granulos, cu o degeneresce
a celulelor respective. Astfel, în punctul c, se găseşte o singură ag
merare albastră închis, înconjurată de o zonă clară, de unde ple
o cantitate de granulaţiuni de eleidină, albastre ; acest fapt ne face
presupunem că granulaţiunile albastre din profunzime provin de a
meni dintr-o degenerescentă a nucleilor celulelor granuloase ;
mai vede distinct semicornificaţia stratului lui Malpighi, adică nuc
foarte palizi şi o protoplasma uşor roză şi striată. Stratul bazai e
pigmentat, papilele şi stratul superifcial al dermului prezintă vas
cu endoteliul umflat şi înconjurate de diferite elemente : cromatofo
celule plasmatice şi polinucleare *(p).*

In alte cazuri, îngroşarea pielii ia o formă papilară sau, pen
a ne exprima mai bine, verucoasă. Astfel în figura 7 din planşa
se văd pe o secţiune a pielii colorată policrom, adevărate papile
acoperite de un strat care corespunde stratului lucid enorm
îngroşat, şi In jurul lui un strat cornos şi un strat de descuama
conţinînd şi pigment. în timp ce stratul cornean conţine fibre
lamele albastre şi violete, stratul omogen este eolcrat în roşu
vedem din loc în loc, corpusculi rotunzi foarte coloraţi în albas
înconjuraţi de o zonă clară ; acest lucru dă impresia anumitor
maţiuni particulare, care ar putea fi confundate cu paraziţi, dar c
în realitate nu sînt decît nuclei modificaţi, picnotiei, ai strat
granulos *(ch).* Ce este caracteristic în această piesă este absenţa u
strat granulos propriu-zis, şi o subţiere pronunţată a stratului
Malpighi. Stratul bazai este mai pigmentat *(pp)* şi papilele con
celule pigmentate de un pigment galben lipoid, vasele papilelor, cl

cele profunde, sînt înconjurate de un ţesut embrionar cu celule mai mari mononucleare.

Eritemele pelagroase sînt fără îndoială de natură trofonevritică şi ele sînt simetrice. Nu se produc numai acolo unde soarele influenţează direct pielea, ci din aceste locuri ele pot să se răspîndească, dar totdeauna simetric şi pe părţile acoperite, şi la microscop se pot vedea leziunile descrise mai *sus*. Am reprodus chiar asemenea leziuni generale (pl. VI), unde există leziuni la nivelul articulaţiei membrelor, pe piept, în regiunea inghinală şi genitală. Dar în general leziunea se găseşte pe părţile descoperite. Leziunea se combină adesea cu infecţii, cu abcese, cu flegmoane produse mai ales de stafilococi sau de streptococi ; este cu siguranţă vorba de o invazie a ţesutului pielii defectuoase, de către microbi care se găsesc în mare cantitate la suprafaţa pielii. Leziunile pielii, mai ales la copii, devin hemoragice, adevărată purpură. In sfîrşit, pielea este de obicei edemaţiată, mai ales la extremităţile inferioare, unde se vede o infiltraţie a dermului cu cîteva leucocite şi o masă omogenă difuză, mai ales eozinofilă. Acest edem dur predispune adesea la distrugerea elementelor pielii ; alteori leziunile pleacă de la foliculii piloşi inflamaţi.

Sînt interesante de studiat glandele sudoripare care sînt proliferate. In jurul lor se găsesc abundente elemente iritative şi anume : celule fixe proliferate, celule plasmatice, precum şi *mastzellen* şi ţesut embrionar, mai ales în jurul vaselor (pl. IV, fig. 5). Se vede că însăşi glanda este modificată, celulele sînt proliferate şi umplu lumenul glandei, care poate să fie astupat de mase hialine *(h) ;* protoplasma epiteliului conţine o cantitate de mici granulaţii egale şi metacromice *(gr);* nervii mici ai pielii arată de asemeni, cîteodată, o infiltraţie cu o masă omogenă palidă. Nervul este tumefiat, voluminos, fără să conţină multe fibre mielinice, care sînt disociate în această masă. Nu am găsit adevărate nevrite.

Foliculii piloşi sînt adesea dilataţi şi conţin abundente colonii de diplobacterii, un fel de zooglee. Glandele sebacee sînt deosebit de dilatate şi conţin adesea pe lîngă masa sebacee, microbi ; ele sînt înconjurate de un ţesut iritat, şi anume de endotelii umflate, cu celule fixe proliferate şi multe celule plasmatice şi *mastzellen.*

b) Leziunile sistemului nervos

In cîteva cazuri, am constatat alături de o umflare a nervilor periferici o infiltraţie de serozităţi, dar în marea majoritate a cazurilor, nervii nu erau modificaţi. Mai adesea se găsesc anumite procese

iritative ale ganglionilor nervoşi simpatici, în particular a celor ab
minali şi a plexului lui Meissner şi Auerbach, caracterizate prin a
riţia de abundente celule stelate. Aci nu s-a putut constata o abu
denţă de pigmenţi în celule.

Se vede, în mod special, în planşa V, figura 12, capsula u
ganglion cu fibre groase. Ganglionul şi vasele îngroşate, celul
nervoase granuloase cu un nucleu bine conservat, dar depărt
printr-un edem al ţesutului, care conţine şi el un număr de cel
stelate.

Fox a constatat în ganglionii simpatici dilataţii vasculare, de
nerescente grăsoase a celulelor nervoase şi o scleroză a ţesutu
interstiţial. Dejerine şi Hardy au constatat într-un caz
pelagră numeroase fibre nervoase goale. In majoritatea cazuri
personal, nu am putut constata nimic în trunchiurile nervoase,
în rădăcinile măduvei ; totuşi, în unele cazuri particulare de parali
am găsit leziuni importante în rădăcinile posterioare. Intr-un caz,
erau infiltrate printr-o infiltraţie a ţesutului, formată mai ales
celule plasmatice, endotelii umflate, celule fixe şi puţine celule mo
nucleare.

In alte cazuri era vorba de o degenerescentă a înseşi fibr
nervoase constînd din aceea că fibrele care plecau de la ganglioni
colorau mult mai slab cu Weigert-Pal decît cele aferente. Ner
senzitiv intrînd în ganglion se colorează în negru ; el se ramifică
ganglion, pentru a se reuni la polul opus, formînd rădăcinile po
rioare, palide, degenerate. Teaca mielinică conţine în loc de o m
negricioasă, o substanţă brună, granuloasă şi cilindraxul prezintă
alocurea, o uşoară umflare sau vacuolizare.

In sfîrşit, în alte două cazuri, rădăcinile posterioare erau se
alteraţiunilor cronice, atrofice şi iritative ; fibrele nervoase, mai
cele posterioare şi mediane, se colorează foarte slab cu Weigert-
Nu se mai găsesc decît fibre izolate, colorate tot în negru. Un st
mai precis al rădăcinilor arată că majoritatea fibrelor nervoase
devenit fibre goale, adică şi-au pierdut mielina şi cilindraxul şi î
ele se găseşte un ţesut cu fibre subţiri, omogene, cu puţine elem
celulare şi numai în jurul vaselor care sînt în parte sclerozate,
parte dilatate, se mai întîlneşte adesea o zonă de mononucleare.

Putem deci spune, că in mai mult de jumătatea cazurilor, am
o perinevrită precum şi o nevrită parenchimatoasă sau interstiţială
rădăcinilor posterioare ale măduvei.

Ganglionii spinali sînt adesea mai bogaţi în ţesut conjunctiv şi se constată în vecinătatea celulelor nervoase care sînt puţin modificate, o bogată reţea de fibre nervoase. Sînt cazuri unde leziunile ganglionilor spinali sînt mult mai pronunţate. Astfel, în figura 16 din planşa XXI a memoriului din 1912, am desenat o îngroşare care conţine celule plasmatice şi vase adesea astupate de către leucocite mono- şi polinucleare. Ganglionul este ocupat de o cantitate de celule embrionare de natură fibroblastică sau endotelială, vasele mici sînt mai rare şi degenerate.

Dar cele mai interesante modificări sînt cele ale sistemului nervos central. Măduva în particular a fost examinată mai demult de către Bouchard, Bronetti, Tonini, Golgi, Heronimus, Belmondo, Marchi, Tuczec şi P. Márie. Tonini a observat că în 6 cazuri din 51, substanţa cenuşie a celor două părţi ale măduvei prezintă o asimetrie remarcabilă. într-un caz el a observat o poliomielită anterioară. A mai remarcat încă pigmentarea celulelor nervoase ale coarnelor anterioare şi posterioare, fapt ce ar avea o mare asemănare după Tonini cu fenomenele ce se constată în ergotism. Herominus a descris o proliferare de mici celuile şi de celule endoteliale în regiunea ependimului. Belmondo examinînd 26 cazuri de pelagră a întîlnit în cazurile de pelagră-tifos, o infiltraţie a meningelor şi o meningomielită acută, precum şi o degenerescentă a fascicolului piramidal încrucişat şi chiar o intensă scleroză a acestuia. Altă dată, el a constatat o degenerescentă a fascicolului piramidal încrucişat şi chiar o intensă scleroză a acestuia. Altă dată, el a constatat o degenerescentă a fascicolelor lui Goli şi Burdach ca cea din tabes, de care se deosebeşte totuşi, prin faptul că în pelagră ea interesează mai ales partea superioară a măduvei, regiunea cervico-dorsală. Avem în general impresia unei scleroze combinate. După Tuczec şi P. Márie, ar exista încă în pelagră, alături de degenerescenta fascicolelor lui Goli şi Burdach, cea a fascicolului piramidal, fapt ce ar indica, după aceşti autori, o cauză endogenă a leziunilor în pelagră.

Cercetările noastre făcute pe 10 cazuri de pelagră nu ne-au condus la rezultate cu totul asemănătoare celor descrise de autorii citaţi mai sus. în primul rînd, trebuie să se insiste asupra frecvenţei leziunilor cordoanelor posterioare, care nu corespund unui proces pur endogen, fiindcă se poate foarte bine urmări procesul declarat în rădăcinile posterioare ce urmează calea ascendentă în cordoanele posterioare ; evoluţia procesului degenerativ se distinge de cel al tabesului. într-adevăr în pelagră, zona lui Lissauer, precum şi zona radiculară anterioară sînt mai puţin atinse decît în tabes, în

timp ce în ambele afecţiuni, cordoanele lui Glarke sînt profund m dificate.

Dacă procesul morbid a progresat, se constată că întreaga giune a cordoanelor posterioare este atinsă difuz şi este vorba oarecu mai mult de leziuni de atrofie sau chiar de dispariţia fibrelor nervoa cu apariţia bogatelor mase de ţesut scleros şi de nevrogiie, în legătu cu vasele care sînt sclerozate. Putem totuşi să susţinem că în pelag predomină la început o degenerescentă granuloasă a fibrelor nervoa fapt ce nu întîlnim în tabes, dcît în stadiile foarte înaintate. în li generală, aşa cum am spus-o deja, în pelagră leziunea medulară este parte de origine meningeală sau vasculară arteriosclerotică neregula adesea cu focare infarctiforme, cu degenerescente şi scleroze secunda

în timp ce leziunile din substanţa albă au fost în parte studia acele din substanţa cenuşie au rămas aproape necunoscute pînă cercetările noastre (1888).

înainte de toate, am găsit în majoritatea cazurilor o continuare leziunilor rădăcinilor posterioare în coarnele posterioare. Astfel, într caz, am găsit remarcabile îngroşări ale vaselor, într-altul apariţia u scleroze întinse şi omogene în legătură cu scleroza rădăcinilor po rioare, în alte cazuri, se vede cum ţesutul embrionar se prelungeşte rădăcinile posterioare în coarnele posterioare. în mai multe cazuri, găsit în rădăcinile posterioare sau în ganglionii spinali, în celule ne glice tumefiate, în mijlocul unui ţesut embrionar, formaţiuni rotu sau ovalare, omogene, colorate în brun prin fuxină, de mărimi var aproape de volumul unei hematii, conţinînd un fascicol de bastor ascuţite şi puţin recurbate, falciforme. Fără să ne putem pronu asupra însemnătăţii prezenţei lor în aceste rădăcini posterioare mod cate, ne face să revenim asupra cercetărilor.

Adesea, am constatat leziuni evidente în diferitele porţiuni ale c nelor anterioare sau posterioare, care pot fi considerate ca produse o cauză locală. în aceste cazuri, era vorba de un proces inflam cronic, adesea cu aderenţa meningelor, cu scleroza substanţei fu mentale, cu atrofia sau chiar dispariţia fibrelor nervoase şi cu îngroşare remarcabilă, sau chiar o astupare a vaselor. Acestea modificările vizibile chiar macroseopic, care se întind la supra substanţei albe. Trebuie de bună seamă o cercetare minuţi pentru a recunoaşte aceste porţiuni scleroase sau necrotice, care cîteodată responsabile de leziunile substanţei albe.

Seria de secţiuni din măduvă, într-un caz de paralizie pelagro figurate în planşa II, ne pun în foarte bine evidenţă focare local

pelagra cronică. Astfel, la 4 cm de bulb, se vede o atrofie a jumătăţii stingi a măduvei produsă de o scleroză de origine periferică aproape a întregii jumătăţi a substanţei albe, mai ales a fascicolelor antero-laterale, urmată de o atrofie a cornului stîng. La dreapta, se vede structura mai puţin modificată, dar totuşi se recunoaşte bine o degenerescentă a cordoanelor lui Burdach, precum şi mici focare de degenerescentă în cordoanele laterale ; aceste din urmă leziuni provin fără îndoială din focare de distrucţie superioare acestei regiuni. Într-adevăr, 10 cm mai jos, în regiunea cervico-dorsală, se vede un focar imediat în spatele comisurii posterioare, precum şi degenerescente şi scleroze la periferie, care pătrund profund în substanţa albă. Doi centimetri mai jos, toată măduva este degenerată, substanţa albă nu mai este conservată decît în cordoanele anterioare şi în jurul coarnelor anterioare. La 14 cm se observă un singur focar degenerat, un fel de infarct, care plecînd din regiunea radiculară anterioară stingă, ocupă tot cornul anterior. La 20 cm se văd leziuni ascendente ale cordoanelor anterioare şi cerebeloase directe ; mai jos, la 28 cm, la începutul măduvei lombare, se observă în cordoanele posterioare, că fascicolele lui Goli sînt mai bine conservate, în timp ce fascicolele lui Burdach, radicularele interne şi cerebeloase, sînt degenerate. In măduva lombară (33 cm), leziunile sînt din nou mai mult difuze şi de origine periferică, substanţa cenuşie fiind puţin modificată.

In rezumat, vedem o leziune generală, o scleroză urmată de o degenerescentă a părţilor periferice ale măduvei, şi o serie de infarcte anemice, cu consecinţele lor secundare sub formă de leziuni sistematizate. Aceste leziuni, examinate după o colorare cu picrocarmin (pl. III, fig. 14), se prezintă în felul următor : acolo unde macroseopic se vede o scleroză, la microscop se recunoaşte o coloraţie roşie-vie ; limita între sbustanţa cenuşie şi substanţa albă a dispărut (sca), structura fină a substanţei cenuşii este înlocuită printr-o masă compactă roşie compusă din fibre groase şi dintr-o scleroză şi obliterare vasculară *(scg).* Dar şi părţile unde măduva este mai puţin alterată arată în substanţa cenuşie o mărire a fibrelor conjunctive şi o scleroză vasculară (pl. III, fig. 14 şi 15 *ca, cp).*

In figura 6 din planşa II, se vede că substanţa albă a regiunilor cordoanelor laterale este formată din mari fibre nervoase *(în)* avînd între ele numeroase fibre foarte fine, poate de natură regenerativă *(fri).* Se găseşte de asemenea un vas sclerozat *(vsc)* înconjurat de granulaţii hialine şi de o masă nevroglică *(n).* Se pot distinge leziuni conjunctive vasculare, nevroglice şi nervoase propriu-zise ; astfel, în planşa XXI

figura 12 din memoriul anului 1912, într-un caz de r
în vecinătatea canalului central endoteliul în pl
zonă de celule embrionare şi plasmatice ; alte vase
meni dilatate.

O alterare importantă atinge anumite grupuri c
substanţa cenuşie. Coloanele lui Clarke sînt totde
neral toate celulele acestei regiuni sînt tumefiate,
se vede, centrul lor fiind format de o masă pigm
nulaţii sau de o substanţă mucoasă palidă uşor gra
ele conţin pe alocuri puţină cromatină. Diferite
anterioare prezintă o asemenea degenerescentă,
laterale şi mediane ale măduvei lombare. Aci, î
burjonare specială a celulelor nevroglice care înco
nervoase degenerate, formînd mai tîrziu în locul
lare cu aspect stelat (teza din 1888).

In figura 9 din planaşa V, vedem un aspect part
neşte adesea în cazurile cronice de pelagră, în
Celulele nervoase sînt palide, cu o cromatoliză ce
(cn) -, alături de aceste celule se întîlnesc altele,
(ng). Dacă examinăm mai de aproape, vedem că a
diată este determinată de anumite celule fuziform
nulate şi colorate metăcromatic. Este vorba de o re
tinde spre un centru pigmentat şi unde se recunosc
nervoase. Cu alte cuvinte, o celulă degenerată es
rată şi înlocuită printr-o reţea celulară de natură
mai bine (în pl. XIX, fig. 111 din monografia pelag
distrugere particulară a celulelor nervoase, a celule
nînd cu cromatofore, înconjurînd o mare celulă
avînd în centru o mare cantitate de pigment. Am de
necrofagie stelată a celulelor nervoase în atlasu
patologică a sistemului nervos în 1900, precum ş
asupra pelagrei în colaborare cu V. Sion în 190

Este sigur, că în majoritatea cazurilor, leziunile
nunţate, totuşi coarnele anterioare arată de obic
(fig. 1, pl. VI). In această din urmă figură, se ved
mală a coarnelor anterioare ale măduvei lombare.
tate de celule nervoase cu cromatoliză centrală,
puţin pigmentate şi fără nucleu. Alte celule au
la periferie, elementele lui Nissl mai pronunţate
Se observă încă o proliferare a celulelor mici, ro

această regiune. In alte cazuri, vasele arată un mai mare grad de iritaţie ; astfel, într-un caz de encefalită toxică pelagroasă, am găsit în zona radiculară posterioară vase inflamate (v) cu endoteliul umflat şi cu o largă zonă de celule embrionare, mononucleare şi cîteva celule Ehrlich. în jurul capilarelor regiunii, se găsesc de asemenea semne de iritaţie (pl. V, fig. 8).

Leziunea cea mai obişnuită a măduvei este o proliferare a ependimului (pl. VI, fig. 2 şi 3), cu obliterarea sa pe alocuri, o scleroză a arterelor mici (v")r o dilatare pronunţată a venelor (v) şi a capilarelor ; anumite vase care intră în substanţa cenuşie (ci) au în pereţi o uşoară proliferare celulară.

Eu însumi, precum şi alţi autori, am descris procese de proliferare cu obliterarea canalului central. Trebuie totuşi să menţionăm că întîlnim adesea o astfel de proliferare a ependimului în măduvele lipsite de manifestaţiuni morbide.

Afară de aceste leziuni, am constatat adesea şi alte modificări ale măduvei, în mai multe cazuri de pelagră. Este vorba de anomalii de arhitectură ale organului. Astfel de modificări nu s-au putut constata decît foarte rar în alte boli ale măduvei sau în stare normală. In cazurile de pelagră se găseşte de asemeni, foarte desfigurată, forma substanţei cenuşii. Insule de substanţă cenuşie sînt răspîndite în substanţa albă, grupurile celulare şi-au pierdut locul lor şi coloanele lui Clarke se găsesc, cîteodată, în mijlocul coarnelor anterioare (pl. VI fig. 3). In această secţiune se vede o proliferare pericanaliculară (cc) şi o dilatare vasculară în substanţa cenuşie.

Modificările de mai sus nu au totuşi nimic de a face cu alterările pelagroase ale măduvei spinării, astfel încît noi ne întrebăm dacă n-ar fi mai degrabă o predispoziţie la pelagră, mai ales cînd se ştie că astfel de predispoziţii există pentru boala de care ne ocupăm. Cele 3 cazuri ale lui V. Babeş, cele 6 ale lui Tonini şi cele 2 ale lui Tuczec confirmă această concepţie.

In ceea ce priveşte substanţa albă a măduvei spinării, am desenat în figura 15 planşa XIX (din monografia din 1912) o secţiune a fasciculului piramidal ; celulele nevroglice sînt în parte multiplicate, mai ales în jurul vaselor mici care au endoteliul tumefiat şi conţin celule polinucleare, fibrele nervoase sînt puţin modificate şi se găsesc între ele multe celule cu protoplasma metacromatică roşie şi granulată. In substanţa albă, distrugerea marilor fibre nervoase şi înlocuirea lor prin fibre subţiri este frecventă în neuronii lungi, vasele mici sînt hiperemiate, cele mari sînt adesea îngroşate, unele vase sînt înconjurate de

mase hialine (pl. II, fig. 8), puţin colorate, (fig. 9), omogene, conţinîn mari nuclei sau corpusculi rotunzi hialini (fig. 7). In vecinătatea v selor, se găsesc cîteva celule nevroglice tumefiate (fig. 10).

Am găsit în unele cazuri, atît în bulb cît şi în scoarţa cerebral mici focare de scleroză asemănătoare cu cele din măduvă, precum degenerescente de neuroni senzitivi. într-un caz, în cordoanele pir midale se pot observa modificări care lasă să se presupună o leziu centrală a creierului. Totuşi, cele mai importante trebuiesc cercetate scoarţa cerebrală şi astfel, într-adevăr, am găsit adesea modificări m ales în regiunea marilor celule piramidale ale zonei psihomotrice şi m ales în lobul paracentral. Se mai întîlneşte cîteodată de asemeni, hiperemie cu proliferarea endoteliilor sau cu îngrămădirea celulel rotunde şi tumefacţia celulelor nevroglice din jurul vaselor, mai al în straturile cele mai superficiale.

în planşa II, figura 11, se văd mari celule nevroglice, cu prelung adesea canalizate (cs), care sînt în legătură cu spaţiul virtual ce înco jură celulele nervoase *(fn)* ; în această regiune, nu rareori se văd celu plasmatice, în cantitate mai mult sau mai puţin mare. Se mai consta prezenţa celulelor rotunde, mononucleare în jurul spaţiilor pericelula şi pe lîngă aceasta, celule alungite, pigmentate în galben, de origi endotelială. Celulele mici nervoase sînt puţin modificate şi adesea, locul nucleului care este atrofiat, se găsesc mase palide sau m pigment; cît despre substanţa cromatofilă, ea este diminuată şi întin spre periferie.

Modificările cele mai importante sînt acelea ale marilor celule pi midale, în particular ale celulelor lobului paracentral (pl. VI, fi.

In cele două cazuri pe care le-am examinat, toate aceste cel au fost foarte alterate, aproape fără mase cromatofile, cu mici gra laţiuni, cu vacuole, fără nucleu sau cu nucleu atrofiat -:au diforn împins spre periferie, cu nucleoli palizi şi tumefiaţi, fără prelungiri cu prelungiri rupte şi umflate, cu pigment îngrămădit la perife limita exterioară a spaţiilor pericelulare fiind căptuşită cu o masă benă cu aspect de solzi. Spaţiile mici limfatice ca şi spaţiile perice lare ale celulelor mici nervoase din vecinătatea marilor celule, prezi o proliferare abundentă de celule satelite.

Alte celule piramidale ale acestei regiuni sînt mai puţin modific ele prezentînd o cromatoliza centrală, cu o masă omogenă palidă centru şi adesea cu dispariţia nucleului.

Într-un caz de manie pelagroasă am observat în substanţa corticală frontală, în afara leziunilor mai puţin pronunţate, celule nervoase cu mici noduli celulari, vasculari, constituiţi din celule endoteliale proliferate, şi printre ele o cantitate de streptococi (pl. VI, fig. 7), care pătrundeau şi în vasele mici.

în ventriculii dilataţi, se găseşte adesea o îngroşare a ependimului. Pe frotiurile pereţilor ependimului se văd în multe cazuri, alături de reţeaua celulelor şi a maselor hialine, formaţiuni particulare, mici corpusculi rotunzi, avînd în centrul lor un corpuscul colorat în albastru cu metoda Romanowsky, în timp ce la periferie el este colorat în roz ; alteori, corpusculii sînt mai mari şi există de asemeni şi granulaţii fără corp central. Aceşti corpusculi pe care i-am întîlnit şi în piele şi care seamănă cu micii corpusculi din turbare, ar putea juca un rol în etiologia bolii, dar noi nu ne pronunţăm pînă nu vom face noi cercetări.

Descrierea leziunilor sistemului nervos central în pelagră este instructiva din mai multe puncte de vedere. Mai întîi se vede cum boala influenţează organismul în diferite feluri şi prin diferite căi ; noi ne credem autorizaţi să admitem că acest fapt depinde în mare măsură de dispoziţiile individuale. Predispoziţia explică complexitatea formelor de pelagră şi a manifestărilor nervoase. Aceste predispoziţii sînt reprezentate prin diferite anomalii sau boli anterioare, ca sifilisul, malaria, alcoolismul, care produc toate, puncte slabe foarte diferite, în organismul care este atins de pelagră, determinînd astfel localizarea afecţiunii. Dar alături de aceste leziuni particulare, pelagra produce de asemeni leziuni comune, care ating tocmai părţile care sînt mal întîi influenţate de o slăbire generală a sistemului nervos. Aceste leziuni corespund adesea centrilor psihomotori şi căilor cu acelaşi nume, care la făt se dezvoltă ultimele.

O astfel de concepţie este, credem noi, mai conformă faptelor, decît aceea a lui P. Mărie.

Bazaţi pe leziunile descrise în rezumat, noi credem că alterările sistemului nervos central sînt rezultatul unei toxine care acţionează asupra sistemului nervos şi a cărei acţiune lentă şi repetată produce scleroza şi degenerescenta sistemului nervos central şi a neuronilor lungi. Foarte instructiv este încă faptul, că aceste alteraţiuni care se manifestă prin stări de manie şi de depresiune pot să se amelioreze prin atoxil, îngrijiri speciale şi înlocuirea alimentaţiei exclusive cu porumb, prin alimentaţie mixtă. Aceste fapte pledează pentru uşoara gravitate a leziunilor constatate la începutul pelagrei şi în acelaşi timp în contra

naturii pur parazitare a bolii. Aceste fapte includ pelagra în acee categorie ca şi alte boli de nutriţie, care nu produc leziuni profunde care au nevoie pentru a se manifesta, de un organism slăbit; ele po vindecate chiar în stadii avansate, dacă individul atins este supus u regim apropriat.

c) Leziuni gastrointestinale

Anatomia patologică a stomacului în pelagră

Diferiţi autori au studiat anatomia patologică a stomacului pelagră şi au constatat că există leziuni în acest organ. Gaucher Sergent au descris în pelagră un catar cronic al tubului gast intestinal, iar Jurdens a descris o formă de atrofie a tubului gast intestinal, pe care el a denumit-o „atrofia gastrointestinală progresiv

Vernoni, în Italia, a descris alături de hiperemie şi de m hemoragii ale mucoasei, încă o formă de gastrită numită *„gastrita nică plasmoceîulară difuză"*, cu focare de inflamaţii acute şi cu in traţie fibrinopurulentă.

In cursul studiilor noastre am avut ocazia să facem 5 autopsii. punct de vedere macroscopic, alături de constatările făcute de către autori, adică hiperemie şi mici hemoragii ale mucoasei, noi am const în 3 din 5 cazuri, prezenţa micilor ulceraţiuni stomacale de dimens variate, cîteodată abea perceptibile, altădată de grosimea unui bob mazăre.

Studiul microscopic făcut pe aceste 5 cazuri, ne-a dat următoa rezultate :

Observaţia nr. 65 (primul caz)

Bolnavul M. *B.*, 60 ani, vine la spitalul din Pănceşti (Roman) pentru a ci oară. Este bolnav de 3 ani. Prezintă la intrarea în spital, un earitem al mâinilo feţei, al picioarelor, un eritem negricios pe cale de descuamťe, tulburări gas foarte pronunţate, mai ales gastralgie, diaree sanguinolentă (10—20 scaune în 24 cefalalgie, ameţeli şi o stane de caşexie foarte pronunţată.

Examenul histologic al stomacului. Epiteliul este conservat, coasa prezintă o proliferare intensă de celule rotunde, unele mai m printre care fibroblaşti şi poliblaşti. Glandele sînt în parte norm dar prezintă multe mase celulare formate din mici celule cu nu fragmentat. în alte părţi, glandele sînt mai dilatate, conţinînd ce prost colorate şi de structură variabilă, unele cu nucleu necolora frecvente hematii. Printre aceste celule se găsesc polinucleare, ce

cu nucleul mai umflat şi formaţiuni cu nucleul periferic şi cu protoplasma vacuolară, care seamănă cu amibe. La nivelul fundului de sac al glandelor, se vede pe alocuri o multiplicare a ţesutului elastic care formează membrana bazală, de unde pleacă chiar prelungiri între celulele epiteliale degenerate şi s-ar părea că la periferie, celulele fac parte din ţesutul elastic.

Sub nivelul glandelor, se văd celule mari cu nuclei mici (ţesut embrionar) şi sub acest strat există o infiltraţie celulară, cu celule polimorfe şi cu nucleul la periferie. Există de asemeni lame conjunctive, în care se vede o reţea foarte groasă dar neregulată, de fibre elastice.

Intr-un strat mai profund, se văd vase şi celule nervoase, toate înconjurate de un strat de fibre elastice. Vasele arată o proliferare de celule endoteliale şi periteliale, cu tumefacţie şi coloraţie intensă a nucleilor. Mult mai în profunzime, ţesutul conjunctiv este bogat în *mastzellen,* poliblaste şi celule nervoase. In mucoasă, se văd încă formaţiuni particulare, nucleii înconjuraţi de o reţea de granulaţii avînd reacţia ţesutului elastic.

Se mai observă încă mici vase umplute de mase hialine şi alte vase mari, umplute de aceeaşi substanţă, care ocupă jumătatea lumenului. Este de remarcat că în ţesutul submucos, între straturile musculare, celulele nervoase nu sînt înconjurate de fibre elastice. Ele merg pînă la membrană fără să facă parte din ele. * Dar în mijlocul musculaturii,. canalele limfatice sînt pline de celule mari cu marginea prost delimitată, în parte celule mai mici, înconjurate de o reţea de fibre elastice. Peritoneul conţine în stratul subperitonial mase de fibre elastice.

Observaţia nr. 66 (cazul al doilea)

Bolnavul M. A. T., 32 de ani, intră la acelaşi spital, la 14 mai 1915. Bolnav de 2 ani. La intrare, prezintă un eritem al inimilor, al feţei, al picioarelor, edemul membrelor inferioare,, cefalalgie, ameţeli, senzaţie de arsură în epigaistru. Moare, cu fenomene de nefrită.

Examenul histologie al stomacului. Stomacul prezintă o infiltraţie de leucocite între glande şi sub glande, cu vase dilatate, îngroşate şi uşor hemoragice. Glandele sînt puţin proliferate, celulele glandulare prezintă frecvente cariochineze.

Ganglionii nervoşi au celulele omogene, nu se văd nuclei în celulele mari.

Observaţia nr. 67 (al treilea caz)

Bolnavul *F. R. N.,* 39 ani, intră la acelaşi spital la 13 iulie 1915. Este bol de 3 ani şi a mai foist internat ancă de 2 ori. La intrare, el prezintă confuzie m tală, diaree sanguinolentă (20—30 scaune în 24 ore) ce nu cedează tratamentu obişnuit. Lipsa eritemului. Moare cu fenomene de caşexie pronunţată şi de dia intensă.

Examenul histologie al stomacului. Mucoasa este macerată. In glande se găsesc vase dilatate, mici hemoragii, precum şi îngrăm diri de celule rotunde mononucleare (ţesut embrionar).

Glandele prezintă o dilataţie mai ales spre fund şi con mase omogene şi granuloase. Masele omogene sînt incolore sau numai periferia colorată în violet ; cîteodată se găseşte în ju acestor glande un edem, slab colorat. Masele granuloase şi vacu lare sînt colorate în violet intens, fiind cîteodată foarte abunder încît fundul glandei formează un chist colorat în violet. în ju fundului glandelor, ţesutul conjunctiv este îngroşat şi infiltrat mici celule rotunde.

Submucoasa este edemaţiată, cu vase dilatate şi ţesutul m cular şi subperitonial conţine o cantitate de celule rotunde mo nucleare.

Observaţia nr. 68 (al patrulea caz)

***Bolnavul T. N.,* de 40 ani, a fost internat de 5 ori în spitalul Pănceşti ; bol de 6 ani. La intrarea în spital presantă diaree intensă, 15—20 scaune sanguinol în 24 ore ; lipsa eritemului şi a tulburărilor nervoase ; caşexie pronunţată. în timpul bolii are mari dureri în epigastru. Moare la 25 iulie cu aceste fenom**

Examenul histologie al stomacului. Stratul epitelial este b conservat, dar perforat de fungozităţi în. care ise distinge un ţe necrotic cu hemoragii şi vase dilatate, în mijlocul cărora se găs vase limfatice umplute cu un exsudat fibrinos şi cu leucocite. început aceste vegetaţii sînt formate de un exsudat care ajunge suprafaţă perforînd epiteliul şi întinzîndu-se sub forma unei perci. Mucoasa este infiltrată cu mici celule rotunde mononucle vasele sînt dilatate, precum şi glandele care conţin pe alo numeroase leucocite mai ales în vecinătatea vegetaţiunilor.

Al cincilea caz

Examenul histologie al stomacului. Mucoasa este foarte în şată şi ţesutul între glande este infiltrat de ţesut embrionar. î glande se ridică vegetaţiile şi fungozităţile.

Hematiile sînt îngrămădite unele peste altele şi formează mase omogene. Glandele au de obicei celule granuloase cu un nucleu mai colorat, pe cale de necroză.

Nu se găsesc fibre elastice în mucoasă. Sub fundul glandelor se întîlnesc mulţi foliculi mici limfatici.

Anatomia patologică a intestinului în pelagră

într-o lucrare recentă, V e r n o n i semnalează prezenţa congestiilor hemoragice a vilozităţilor intestinale, precum şi alterările epiteliului în intestinul pelagroşilor. K o t o w s k y găseşte în cazuri de pelagră, leziuni de catar cronic intestinal, cu tendinţă de atrofie.

Cercetările pe care le-am făcut pe 5 cazuri de pelagră ne-au arătat că leziunile intestinale sînt în general mai înaintate decît cele descrise de autori. în patru cazuri, noi am găsit ulceraţii intestinale atît pe intestinul subţire cît şi pe cel gros. Leziunile sînt mai intense pe colonul descendent,pe S-ul iliac şi pe porţiunea intraperitonială a rectului. Alături de leziuni ulcerative de formă neregulată, în hartă geografică, există părţi unde intestinul este îngroşat şi altele unde el este foarte subţiat. în general leziunile sînt asemănătoare cu cele de dizenterie.

în alte cazuri, noi am găsit în partea iniţială a intestinului leziuni caracteristice prin tumefacţia mucoasei şi prin hemoragii. Acest aspect se continuă pînă la IV2 m de la valvula ileocecală la nivelul căreia intestinul era foarte subţiat, ca o foiţă de ţigară, cu dispariţia valvulelor conivente.

într-un alt caz, intestinul gros prezenta pe toată întinderea sa, dar mai ales în porţiunea terminală, leziuni foarte pronunţate. El era congestionat, în parte ulcerat, cu un strat gros mucopurulent superficial, cu aspect de adevărat puroi. în afară de aceasta, existau leziuni scleroase, cicatriceale vechi, asemănătoare celor din dizenterie. Submucoasa şi musculatura erau îngroşate.

Examenul histoîogic al intestinului pelagroşilor

Cazul 1. Părţile superficiale sînt necrozate şi conţin puţini microbi, fragmente celulare, nucleare şi hematii. Stratul glandular prezintă dilataţii importante, mergînd pînă la formarea veritabilelor chiste, care conţin mase omogene puţin colorabile în albastru şi la periferie mase compacte albastre, probabil mucozităţi. în jurul fundului glandelor se găsesc aglomeraţiuni de celule rotunde. Vasele din acest strat sînt dilatate. Straturile conjunctive şi musculare nu par să fie modi-

ficate. Cu o mărire foarte mare, se observă o glandă pe cale de
taţie. Se văd în particular două feluri de celule violete, prol
care astupă lumina. După aceea glanda se dilată, epiteliul du
această parte dilatată, şi la interior există o adevărată cultu
microbi în lanţuri. Se văd aci fragmente de celule şi de pigme
o mărire şi mai mare (800) se vede o parte din glandă pe c
dilataţie.

Glanda este tapisată cu un epiteliu în parte în cariochineză
epiteliu, se întinde în lumenul glandei o reţea mucoasă fină cu v
unde se găsesc cîţiva microbi diplococi, streptococi şi cîteva
mononucleare, nuclei.şi pigment.

Pe o altă secţiune colorată cu Weigert pentru fibrele e
noi am constatat cele ce urmează.

în fundul glandelor se observă pe alocuri o proliferare a ţe
periglandular cu tendinţa de a amputa fundul glandelor. Aci,
din fundul glandelor este într-o vie proliferare. Se disting în par
celule rotunde, limfocite mici şi polinucleare, celule mononucle
multă protoplasma negranulată, alteori cu granulaţiuni roşii.

în sfîrşit, între fundurile glandelor, plecînd de la vasele
rate, se întinde un ţesut format din celule alungite, un fel de
blaste, adesea în cariochineză. Submucoasa este de asemeni pl
celule mononucleare ca cele descrise în mucoasă ; se mai vă
doane colorate în roz, paralele la suprafaţă, care sînt înconjur
un ţesut foarte abundent, care se dezagregă şi care pătrunde în
turile vecine.

Se vede aci un ganglion nervos cu un grup de celule ne
înconjurat de o zonă de celule alungite, poliblaste, şi printre
trunde o reţea de fibre elastice îngroşate. Unele fibre elastice
fără nici o îndoială din aceste celule sau pentru a spune ma
din jurul lor.

Cazul 2. Intestinul subţire prezintă la suprafaţa sa e
care este modificat prin aceea că nucleii sînt foarte palizi,
începufde degenerescentă. Ţesutul superficial conjunctiv este
format într-un ţesut celular cu mari celule cu nucleu alungit
celulele epiteliului superficial există limfocite polinucleare, pre
din loc în loc, celule cu nucleu mai subţire şi mai viu colorat.
conjunctiv a devenit celular. El este format din celule mari cu
ovalar palid şi din rare poliblaste. Vasele sînt dilatate. Pereţii

lari proliferaţi, cu ţesut embrionar şi vasele pline de sînge. In acest ţesut conjunctiv, care nu corespunde decît în parte vilozităţilor, proliferarea ţesutului conjunctiv perforează epiteliul şi se întinde la suprafaţă sub formă de mase fungoase. Acestea sînt înconjurate de o cantitate de elemente degenerate, în special celule fixe, leucocite degenerate, mononucleare mari, şi de o cantitate de granulaţii nucleare şi protoplasmatice formînd un fel de puroi. Dacă se examinează masele fungoase care s-au întins pe mucoasă, se vede că ele sînt, în mare parte, formate din fibrină şi că ele pot fi urmărite pînă în glande.

Această fibrină este amestecată cu o cantitate de celule mici rotunde, cu protoplasma bine colorată. In profunzime, fibrină dispare, şi între glande rămîne un ţesut cu celule mari mononucleare înghesuite, turtindu-se unele contra altora, cu o protoplasma omogenă şi adesea bine colorate. Există de asemeni între aceste elemente, grupuri de polinucleare. Această masă formează un fel de evantai, care reprezintă scheletul masei, fiind infiltrat de o cantitate de celule. Astfel, suprafaţa intestinului este 'acoperită cu un exsudat fibrinos, care a eşit dintre glande, perforînd epiteliul infiltrat printr-un fel de puroi. Glandele au epiteliul uşor modificat. Există printre celule, elemente subţiri cu nucleu şi mai subţire, foarte tare colorate, adesea în eariochineză, mai ales în fundul glandelor.

Spre fundul glandelor dilatate, ţesutul celular cu infiltraţie devine abundent şi formează pe alocuri mase compacte.

Este de remarcat că ţesutul elastic, abundent dar neregulat, pătrunde printre celulele descrise, mai ales în lungul vaselor, pînă la suprafaţă.

In straturile profunde, se văd pe alocuri, grupuri de celule în jurul vaselor.

Ganglionii nervoşi par a fi normali. Celulele nervoase nu sînt degenerate, nu există infiltraţie celulară.

Arterele mai mari din profunzime par normale, astfel încît procesul se limitează mai degrabă la mucoasă.

In ceea ce priveşte histologia intestinului, în alte cazuri, leziunile sînt aceleaşi ca şi cele găsite în stomacul pelagroşilor.

. Rezultă deci, că leziunile găsite în intestine seamănă cu cele găsite în stomac, adică, că există leziuni microscopice ulcerative, cu un exsudat fibrinos particular, sub formă de vegetaţie a mucoasei şi cu transformare chistică a glandelor.

PLANŞA II

Fig. i. _ Nerv senzitiv intrînd în canalul rahidian la nivelul vertebrelor lombare (*ca*), cilindrax tumefiat, rupt la nivelul inelului lui Ranvier (*R*); teacă conţinînd picături de grăsime (*g*).

Fig. 2. — Fibră cu tumefaţia cilindrului, cu picături de grăsime.

Fig. 3. — Fibră aproape normală.

Fig. 4. — Fibre nervoase de nouă formaţiune (*fd*).

Fig. 5, _ Mic vas cu mase lipoide în pereţii săi (*vg.*).

Fig. 6. — Zona lui Lissauer a măduvei lombare; vas scleros (*vsc*), globi hialini (*g*), fibre nervoase (*fn*), fibre nervoase de nouă formaţiune (*in*), nevrogiie (*n*).

Fig. 7. —Cordoane posterioare, nevroglia conţinînd globi hialini (n), fibre nervoase subţiri (*fn*).

Fig. 8. — Masă lipoidă înconjurată de o zonă colorabilă cu picrocarmin şi doi nuclei mari din aceeaşi regiune, fibre nervoase *(fn)'*

Fig. 9. — Aceleaşi mase omogene colorabile *(h)* cu un nucleu central (C).

Fig. 10. — Element nevrogiie cu nucleu din aceeaşi regiune.

Fig. 11. — Mari elemente nevroglice canalizate (*cn*) ale regiunii paracentrale submeningeale, comunicînd pe de o parte cu un vas (spaţiu perivascular), pe de alta cu o altă celulă nevroglică ce înconjură o celulă nervoasă (*cs*) degenerată; nevrogiie granuloasă (*in*).

Fig. 12. — Mari celule nevroglice comunicînd între ele şi cu un ° spaţiu rotund (vas limfatic dilatat); mic vas sanguin (*vs*).

Fig. 13. — Aceeaşi regiune, celulă nervoasă cu pigment *(P)*. Vas capilar în spaţiul perivascular dilatat (c), conţinînd celule granulo-grăsoase *(cg)*.

La dreapta o serie de secţiuni ale măduvei spinării unui vechi pelagros paralitic.

La 4 cm sub bulb — Un focar de mielită cronică a pătruns în regiunea antero laterală, precum şi la periferia măduvei şi la fascicolul piramidal încrucişat drept.

La 10 cm [sub bulb] — Degenerescenta transversală a măduvei ; aproape întreaga substanţă albă, cu excepţia regiunilor învecinate coarnelor, este degenerată. La spatele canalului central deformat, se află la mijloc un focar de ramoliţie.

La 12 cm [sub bulb] — Leziunea s-a retras în părţile periferice.

La 14 cm [sub bulb] — Un focar triunghiular infarctiform în partea anterioară stingă a măduvei, care pătrunde în cornul anterior ; degenerescenta periferiei.

La 20 cm [sub bulb] — Leziunile sînt limitate mai ales la fascicolele lui Gowers şi la regiunile radiculare posterioare.

La 28 cm [sub bulb] — Aproape aceeaşi localizare.

La 38 cm [sub bulb] — Măduva lombară. Leziunea degenerativă ocupă iarăşi aproape toată substanţa albă, exeeptînd regiunea căilor scurte ale neuronilor.

La 40 cm [sub bulb] — Leziune mai pronunţată în părţile periferice ale cordoanelor laterale şi ale cordoanelor iui Goli şi Burdach.

PLANŞA III

Fig. 14. — Arterioscleroză şi scleroză a parenchimului coarnului antero-median şi a substanţei albe din planşa precedentă (la 4 cm sub bulb), vase (arteriole) *(vs)* sclerozate; scleroză periarterială difuză *(scg)*; regiunea anterioară albă *(a)* : rădăcini anterioare (r); regiunea antero-laterală *(era)*; celule nervoase motrice (neuroni)(cp) baza cornului posterior.

Fig. 15. — Corn anterior al regiunii dorsale (la 14 cm sub bulb); *(ra)*, rădăcini anterioare;*(a)*, substanţa albă a cordoanelor anterioare ; *(ca)*, coarnele anterioare sclerozate, celule nervoase înconjurate de zone scleroase *(cv)*. Se vede şi un vas scleros.

Fig. 16. — Celulă nervoasă a substanţei corticale a lobului frontal, celulă nervoasă *(cp)*; celule satelite (c).

Fig. 17. — Piele pelagroasă, edemaţiată şi sbîrcită de pe dosul mînii unui tînăr. Stratul cornean *(c)* şi lucid *(c)*; stratul lui Malpighi (M), dermul edemaţiat, vas al dermului înconjurat de o zonă embrionară *(d)*; vas limfatic dilatat *(vl)*; erector hipertrofiat *(m);* fibre elastice îngroşate şi degenerate (/) şi ţesutul gras iritat *(g)*.

PLANŞA IV

Fig. 1. — Piele atrofiată şi sclerozată a dosului mîinii unei pelagroase, bolnavă de 5 ani.

Fig. 2. -Pelagră de 3 ani, descuamaţie; *(m)*, strat de difteridee ; *(sc)*, descuamaţie; (e), strat granulos; *(M)*, strat malpighian; *(cc)*, strat bazilar; *(d)*, derm.

Fig. 3. — Cheratinizarea pielii mîinii unui vechi pelagros bolnav de 10 ani; (c), strat descuamativ; *(c)*, mase compacte cheratinizate; *(g)*, strat granulos (eleidină); *(M)*, strat malpighian; *(s)*, glande sudoripare ; *(pp)*, papile cu ţesut embrionar şi mononucleare.

Fig. 4. — Tînăr pelagros de 4 ani; *(c)*, strat cornean în descuamaţie ; (e), strat de eleidină; *(M)* strat malpighian delimitat de stratul bazilar tînăr; *(d)*, derm ; *(m)*, ţesut elastic degenerat.

Fig. 5. — Glandă sudoripară, bulbi glandulari prezentînd in interior celule glandulare descuamate, granulaţiuni metacromatice *(gr)* şi în centrul lor, mase hialine *(h)*.

PLANŞA V

Fig. 6. — Pelagră veche, piele sclerozată din plastronul pelagros ; *(c)*, strat cornean în descuamaţie; (c'), strat granulos cu nuclei picnotici; (M), strat malpighian, strat bazilar pigmentat cu mici spaţii limfatice ; *(d)*, derm; *(v)* mic nucleu embrionar cu celule Erlich şi celule pigmentare (p).

Fig. 7. — Piele pelagroasă aspră cu mici papile ridicate ; (c), strat cornean în descuamaţie ; *(e)*, mici papile formate de un strat *lucidum* îngroşat, cornificat, conţinînd mici corpusculi rotunzi, cromatici, de mărime egală, de 1—1,5 (i.0 ; *(ch)*, poate resturi de nuclei; *(m)*, strat malpighian; *(pp)*, strat bazilar pigmentat; *(v)*, prelungiri papilare recurbate, cu proliferări de celule fixe.

Fig. 8. — Măduva dorsală, zonă radiculară posterioară ; *(v)*, o venă dilatată înconjurată de o zonă cu mononucleare mari, o celulă pigmentară (p), şi endoteliul proliferat *(v)*, mici vene hiperemice.

Fig. 9. — O celulă nervoasă distrusă din coarnele anterioare a aceleiaşi regiuni. Resturile pigmentate ale celulei sînt înconjurate de *o* zonă largă de celule nevroglice cu protoplasma formînd prelungiri şi cu granulaţiuni metacromatice *(ng)* ; *(cn)*, altă celulă nervoasă fără nucleu.

Fig. 10. — Pelagră cu excitarea reflexelor şi pareză. Un grup anterior median a unui corn anterior a măduvei dorsale superioare ; *(c)*, celulă normală cu corpusculi Nissl; *(c)*, dispariţia centrală a corpusculilor ; *(c")*, dispariţia nucleilor. în jos, o mare celulă pigmentată, mai jos o celulă umflată prin transformarea protoplasmei.

Fig. 11. — Măduva lombară în acelaşi caz, coloanele lui Clarke dislocate în coarnele anterioare.

Fig. 12. — Plexul Auerbach din intestinul unui pelagros mort cu diaree şi enterită ; (/), fibre musculare ; *(v)*, o mică venă. în afară de celulele nervoase nemodificate,, se văd celule stelate palide şi un edem al ganglionului.

Fig. 13. — Glanda lui Lieberkuhn în intestinul subţire la acelaşi pelagros. Glandele în descuamare de epiteliu *(g)* şi conţinînd mucus *(m)* şi pigment. în jurul glandei, celule mononucleare şi *mastzellen* pigmentate (p).

PLANŞA VI

Fig. 1. — Caşexie pelagroasă, măduvă cervicală, coarnele anterioare ; grup de celule antero-laterale colorate policrom ; (c), celulă puţin modificată ; *(c ,* şi c"), cromatoliza centrală, lipsa nucleului; *(v),* vas mic.

Fig. 2. — Pelagră cronică, cu manie şi paralizie în regiunea lombară superioară (policrom). Vasele enorm de dilatate în jurul canalului central *(v).*

Fig. 3. — Substanţă cenuşie a măduvei cervico-dorsale cu deplasarea coloanelor lui Clarke, în coarnele anterioare *(ci)*; dilatarea vaselor mici *(v)*; (cc), canal central; *(sa),* şanţ anterior.

Fig. 4. — Modificarea marilor celule nervoase, a coarnelor anterioare în pelagra paralitică ; *(c),* celule cu o parte centrală palidă; (c'), o celulă fără nucleu ; (c"), celulă atrofiată cu dislocaţia nucleului.

Fig. 5. — Coloana lui Clarke într-un caz de pelagră, mort prin caşexie; *(c),* celulă mică nervoasă; *(c),* celulă cu cromatoliza centrală cu compresiune şi dislocaţia nucleului.

Fig. 6. — Lob paracentral într-un caz de pelagră cronică cu manie şi paralizie; *(g),* celulă piramidală mare cu cromatoliza^ lipsa nucleului, pigment şi o masă galbenă tapisînd spaţiul pericelular ; *(v),* vas. Alte celule nervoase mici cu mulţi sateliţi.

Fig. 7. — Mărire de 600, policrom. Lobul paracentral al unui pelagros mort de paralizie generală ; *(g),* celule nervoase pigmentate fără nucleu ; *(c),* celulă nervoasă pigmentată cu sateliţi; *v),* vene cu un trombus celular endotelial cu streptococi.

VII

STATISTICA

O statistică exactă a pelagroşilor se impune din diferite puncte de vedere. Mai întîi, trebuie să cunoaştem numărul pelagroşilor pentru a putea aprecia importanţa bolii ca boală populară şi apoi pentru a ne putea orienta asupra mijloacelor ce trebuiesc întrebuinţate pentru a stîrpi acest flagel. Trebuie să mai cunoaştem acest lucru, această fluctuaţie a bolii, în raport cu mijloacele întrebuinţate pentru a o vindeca. In al doilea rînd este important să stabilim pe o *loază* ştiinţifică o serie de probleme nerezolvate definitiv, privind această boală. Totuşi este greu de făcut o statistică exactă a pelagroşilor, din cauza dificultăţilor de a stabili diagnosticul în unele faze ale bolii, din cauza insuficienţei numerice a personalului sanitar şi mai ales a persoanelor bine instruite pentru recunoaşterea bolii, Astfel, în timpul şi imediat după ocupaţia germană în Romînia, statisticile arătau un număr aşa de mic de pelagroşi, încît s-ar fi putut crede că boala dispăruse în timpul războiului ; dar consultînd statisticile cîtorva judeţe, făcute de persoane competente şi bine asistate, m-am convins că boala nu dispăruse deloc ; ea scăzuse într-adevăr, dar acest lucru se datora, în mare parte, mortalităţii pelagroşilor din cauza mizeriei, războiului şi a ocupaţiei. Este posibil ca scăderea cazurilor noi după război, să fie datorită bunului trai al ţăranilor după ocupaţie, din cauza ridicării enorme a preţului produselor agricole, în aşa fel încît ţăranii puteau să ducă o viaţă de abundenţă şi să se hrănească chiar mai bine decît locuitorii oraşului.

In linie generală, m-am convins că statisticile care arătau o scădere bruscă a numărului pelagroşilor de la un an la altul sînt eronate, căci pelagra revine fatal, în fiecare an, în marea majoritate a cazurilor şi nu permite deci o astfel de scădere bruscă ; creşterea cazurilor poate să se producă brusc, în timpul anilor recoltelor proaste sau din importarea recoltelor stricate din străinătate.

Totuşi, în Romînia, de cînd s-a făcut o mai bună statistică, începînd din anul 1888, boala pare să se fi mărit în fiecare an, excepţiunile aparente fiind datorite de obicei duratei serviciului militar, care în Romînia nu este stabil, ci este influenţat foarte mult de consideraţiuni politice. Aceste circumstanţe m-au determinat să mă

bazez mai mult pe o întreagă serie de observaţii personale, luate cu multă grijă, decît pe statisticile generale, şi m-au obligat să elimin pe acelea care arată bruşte scăderi ale numărului pelagroşilor. în acest fel, am putut ajunge să rezolvăm mai multe chestiuni controversate şi să găsim noi fapte importante.

Să privim mai întîi întinderea şi topografia bolii. Cîţi pelagroşi sînt în România ? Voi începe prin a da cîteva cifre, privind pelagra în alte ţări. Nu este îndoielnic că, în timp ce pelagra, care era la noi în continuă creştere pînă la războiul mondial, este în descreştere în alte ţări unde ea bîntuise mai înainte. în Spania, unde îşi făcuse apariţia acum mai mult de 2 secole, nu mai există nici o statistică exactă a bolii — cel puţin după cunoştiinţa mea — dar cu siguranţă că ea trebuie să fie în descreştere evidentă. La fel în Franţa, unde astăzi se mai găsesc cu greu urmele acestei boli. în Italia erau în 1902 aproape 1 400 000 pelagroşi, în 1912 numai 33 859 şi în 1913 nu erau decît cîteva cazuri noi. în regiunile cele mai încercate se socotea un pelagros la 50—100 locuitori şi 200—500 morţi de pelagră pentru 10 000 de bolnavi. în România, în 1888 se socoteau 10 000 de pelagroşi, număr inferior realităţii, căci nu se cunoşteau în această epocă toate manifestările boalei. în 1892, se socoteau 16 500, în 1893, 7000, în 1894, 6600, în 1895, 7500, număr inferior realităţii din cauza decadenţei Serviciului sanitar- în 1896, 13 000; în 1897, 19 000; în 1898, 21 000; în 1899, 32000, în 1910, 53 480; în 1911, 80 000; în 1912, o nouă decădere a serviciului sanitar (economii exagerate, lipsă de personal), 37 191 cazuri (după alte statistici 45 869 pelagroşi).

Se pare deci că pelagra a fost în descreştere în 1912, totuşi, acest fapt nu se acordă cu datele anului 1911, cînd erau aproape 80 000 pelagroşi. Deci, nu se puteau vindeca în 1912 mai mult de jumătate, cu toate că mijloacele terapeutice au fost perfecţionate şi mai ales atoxilul a fost întrebuinţat pe o scară mare.

Ceea ce rezultă din aceste cifre este că nu se poate să avem o prea mare încredere în datele statistice, pentru a stabili numărul pelagroşilor în România.

Topografie. Cel mai mare focar de pelagră se găseşte în Moldova şi mai ales în judeţele Roman, Tutova, Tecuci, Covurlui, unde 2%> din populaţie este atinsă. în judeţele Botoşani şi Dorohoi 1% din populaţie este atinsă, şi acum în urmă, boala a trecut şi în Muntenia, unde face ravagii în judeţele Dîmboviţa, Ilfov, Mehedinţi şi Vlaşca. în judeţul Prahova, mai înainte foarte încercat, numărul bolnavilor a scăzut, probabil din cauza ameliorării stării populaţiei prin desco-

perirea întinselor regiuni petrolifere. Iată un tablou, care numărul pelagroşilor în judeţele cele mai încercate :

în	1898	jud.	Roman	are	1939	pelagroşi	
			Teleorman		1425		
			Covurlui		1329		
			Tutova		1262		
în	1898	jud.	Botoşani		1207		
în	1904	„	Roman		6524		
			Neamţ		2403		
			Dorohoi		2369		
			Dîmboviţa		2355	„	
			Vîlcea		2157		
			Covurlui		1866		
			Prahova		1858		
în	1906	„	Roman		6740		65 <
			Dîmboviţa		7535		33,9%
			Covurlui		2747		22
			R. Sărat		2926		21,3
în	1910	„	Roman		3230		29
			Vîlcea		5807		26,5
			Muscel		2808		21,70/
			Neamţ		2709		21,6%
			R. Sărat		3002		19 %
			Vaslui		2275		19 %
			Doirohoi		3554		18,30/
			Tecuci		2048		15 O

Probabil că din aceste ţinuturi, boala s-a întins asupra regi vecine, Bucovina, Transilvania, Banatul.

PELAGRA LA PRIZONIERII ROMÎNI DE RĂZBOI

în taberele de la Cotroceni şi în lazaretele Seminarului c unde erau internaţi prizonierii romîni şi ruşi, s-au observat la înce lunii mai, numeroase cazuri de pelagră şi de scorbut. Fiind de administraţia sanitară germană pentru a studia aceste cazur observat că în timp ce ruşii făcuţi prizonieri în Dobrogea şi int împreună cu soldaţii noştri cu care au trăit în aceleaşi condiţ făcuseră cazuri de pelagră, ci numeroase cazuri de scorbut, la so noştri, am întîlnit pe lingă alte afecţiuni, cîteva cazuri de pe asociate cu scorbut. Printre bolnavii romîni din tabăra de prizo 26 fuseseră internaţi mai înainte în Macedonia şi numai a au" suferit înaintea războiului de pelagră; toţi ceilalţi s-au î

năvit pentru prima dată în iarna sau în primăvara anului 1916, din cauza frigului intens, a oboselii prea mari şi a hranei insuficiente. Eolnavii povestesc că au primit ca hrană, pîine preparată îri mare parte cu porumb, 800 g pe zi pentru trei indivizi; cu toate că erau bolnavi, ne-au spus că li s-a dat pe lîngă aceasta, puţină făină de porumb într-un fel de supă, care nu era altceva decît apă, în care au fiert ierburi. Acestor fapte li s-a adăugat şi un frig extraordinar, lipsa hainelor calde şi a ciorapilor, marşurile obositoare şi eforturile supraomeneşti a muncilor grele, ca cea cu tîrnăcopul, deszăpeziri etc.

Insuficienţa alimentară a fost atît de mare la aceşti prizonieri, incît ei nu mai puteau merge, fiind obligaţi să stea în pat. 20 soldaţi romîni pelagroşi care au fost internaţi în Germania au spus că s-au îmbolnăvit în condiţii asemănătoare. O mare parte din aceştia din urmă au mîncat pîine preparată cu porumb. La mai mulţi dintre ei nu s-a putut constata consumarea pîinii cu porumb sau numai porumb simplu. Prizonierii ruşi, care au trăit în condiţii asemănătoare, dar care au primit în acelaşi timp alimente hrănitoare de la misiunea rusă, nu s-au îmbolnăvit de pelagră.

Cazurile de pelagră s-au prezentat de asemeni şi în timpul iernii, printre prizonierii romîni internaţi în ţară, în timp ce printre ruşii internaţi împreună cu soldaţii noştri şi trăind în aceleaşi condiţii, nu s-a observat pînă în prezent nici un caz de pelagră. La aceştia din urmă, precum şi la soldaţii turci care au îndurat frig şi o mare umiditate, precum şi o alimentaţie insuficientă şi unilaterală, s-au observat cazuri de scorbut.

Pelagra a apărut de obicei la soldaţii noştri sub o formă particulară. Boala a început iarna şi în toate cazurile observate ea a început cu dureri de rinichi, dureri musculare în picioare, insomnie, lipsă de forţă şi ameţeli. Apoi au apărut şi dureri de stomac cu *pirozis* foarte pronunţat şi adesea diaree. In primăvară, simptomele s-au complicat cu erupţia caracteristică a pielii, cu senzaţia de arsură, de tumefacţie, de roşeaţă cu descuamaţie a feţii şi a regiunii dorsale a mîinilor. Bolnavii erau de obicei excesiv de slăbiţi, prezentînd cel mai adesea o descuamare a pielii pe picioare. Reflexul rotulian este micşorat sau exagerat, dar la majoritatea bolnavilor reflexele au dispărut complet şi la 4 din ei există o anestezie completă la presiune şi durere, atît superficială cît şi profundă. La 6 bolnavi există edeme ale gambelor şi ale picioarelor şi 4 bolnavi au prezentat diaree, care dura din iarnă (10 scaune lichide pe zi). In 2 cazuri cu edem, am întîlnit şi albuminurie. La internarea bolnavilor

în spital s-a găsit la unii descuamarea obrazului cu tumefacţ roşeaţă, fenomene ce dispăreau după cîteva zile, în aşa fel înc se mai observau decît părţi ale pielii lustruite şi subţiate, în cu tendinţă de descuamare, de pigmentaţie şi de formare a tricelor, precum şi o turgescenţă a părţilor atinse. Aceste obs ţiuni arată mai întîi o oarecare predispoziţie a romînilor reacţiona faţă de pelagră în urma frigului, a marilor oboseli, a alimentaţii insuficiente, fapt ce s-a petrecut nu numai în noastră, dar şi în străinătate. Aceste inconveniente au dat na scorbutului la ruşi şi la turci. Mai departe, s-a văzut că romîn îmbolnăveau adesea în aceste condiţii, de pelagră şi de scorbu acelaşi timp.

In sfîrşit, toate cazurile examinate arată neexactitudinea te lui Raubitschek, după care pelagra este produsă de acţ fotodinamică a razelor solare directe, care acţionează pe tegu devenite sensibile în urma insolaţiei printr-o alimentaţie cu po căci toţi bolnavii care au suferit grav de pelagră, erau bolna mult înainte de îmbolnăvirea pielei. Noi vom supranumi ac formă particulară „pelagra prizonierilor de război". O altă ser studii este afectată cercetărilor făcute pe organele acestor pela Nu voi expune aci pe scurt decît rezultatele.

Afectarea gravă a sistemului nervos observată la bolnavii n căreia nu i s-a dat încă pînă în prezent importanţa cuvenit face să admitem că sistemul nervos este de la început grav a şi mai ales în sensul unor tulburări senzitive şi trofonevrotic lombelor şi al picioarelor.

Am examinat măduva spinării, muşchii şi nervii picioarel un bolnav mort cu diaree, cu caşexie avansată şi cu o pneu hpostatică, precum şi la un alt bolnav mort cu paralizie şi man am văzut că aceste organe nu prezentau, în afara unui uşor şi a unei hiperemii, alte modificări ale nervilor.

Muşchii prezintă o atrofie simplă sau hialină în unele locu semne de iritaţie sau de proliferare. Rădăcinile posterioare c multe celule mici rotunde, precum şi numeroase celule mai stelate, de natură nevroglică, aceste din urmă fiind înşirate în l fibrelor nervoase. Aceste celule conţin adesea în protoplasma formaţii cu totul particulare, mici, rotunde sau ovalare pî mărimea unui limfocit, cu limite precise, şi la un examen supe ele par omogene şi lucitoare. Ele prezintă metacromazie, colorîn în violet cu tionină şi sînt galbene pe preparatele colorate cu safr

anilinizată şi cu iod. Dacă se examinează bine aceste formaţiuni cu măriri mari, se vede că aceşti corpusculi se compun din două feluri de substanţe, o substanţă fundamentală palidă în care sînt dispuse mici bastonaşe lungi ascuţite şi puţin curbate, de obicei de lungimea corpusculului însăşi, aşezate unul alături de altul, cîteodată mai depărtate, şi atunci dispuse mai izolat. Aceşti corpusculi care amintesc cîteodată formele tinere (germenii seceriformi ai coccidiilor sau ai lui Eimerias), prezintă adesea în mijloc şi la extremităţi părţi mai clare, fără ca să se poată totuşi distinge o structură internă» Alături de aceşti corpusculi, care prin mărimea lor ocupă toată celula sau iau locul nucleului, sau se găsesc în protoplasma celulelor,... se mai găsesc în aceste celule, adesea, mici corpusculi liberi sub formă de semilună, de seceră, în serie sau în pachete.

Trebuie să adăugăm că mărimea acestor bastonaşe este foarte variabilă şi că, corpusculii mari sînt formaţi de obicei din lungi bastoane, în timp ce corpusculii mici sînt formaţi mai degrabă în semilună, în seceră sau fuziformi, şi sînt mult mai mici. în numeroasele mele cercetări nu am reuşit să pun în evidenţă aceste formaţiuni decît prin ajutorul coloranţilor amintiţi. Chiar cu aceste procedee, elementele corpusculare se decolorează de obicei foarte repede. Nu putem să ne pronunţăm încă asupra naturii acestor formaţiuni. Pînă în prezent, nu am putut să le găsim decît în cîteva cazuri, în rădăcinile posterioare ale măduvei, în interiorul celulelor. Această localizare este remarcabilă, pentru că ea pare să confirme natura endogenă a alteraţiunilor pelagroase din măduva spinării terminală, pe care le-am descris de mult, în urma numeroaselor cercetări. în cazurile prezente, noi avem deci din nou alterări ale rădăcinilor posterioare, avînd totuşi un caracter cu totul particular şi care concordă cu simptomatologia acestei forme.

Simptomele iniţiale descrise aci, precum şi formaţiunile particulare observate în rădăcinile măduvei spinării, iau prin aceste cercetări, un aspect particular.

în strînsă relaţie cu simptomele gastrice, sînt modificările limbei, sialoreea, întîlnite în aceste cazuri de pelagră.

Vîrsta şi sexul pelagroşilor. — Analizînd tabloul statistic al anului 1888, cu toate că insuficient ca număr de pelagroşi, ne dă totuşi cîteva date preţioase asupra vîrstei la care începe pelagra, asupra influenţei sexului şi asupra distribuţiei sexului. Cu toate că se recunoaşte că în acest an, marele focar din Moldova e format din judeţele Tutova, Vaslui, Dorohoi, Tecuci, Neamţ, Roman, mai

există încă un focar în Muntenia, şi anume în judeţele bogate Dîmboviţa, Gorj, Vlaşca. Am arătat totuşi, că bogăţia anilor b nu are nimic a face cu ţăranul, care este totdeauna tot atît îndatorat către proprietar şi arendaş, şi care se hrăneşte invari cu porumbul avariat şi cu puţin peşte sărat şi putrezit. Vom re asupra stării economice a ţăranului.

Dacă în statistica din 1888, Tutova şi nu Romanul — de a ca şi în anii următori — se găseşte în fruntea judeţelor ati aceasta se explică prin faptul că în acel an, Serviciul sanita judeţului nu era încă obişnuit cu pelagra şi că regretatul nostru c borator dr. Vasiliu a fost acela care a depistat toate cazuril pelagră din judeţ.

Copii pelagroşi. Vedem în tabloul sinoptic al judeţului Ro că printre cei 10 600 pelagroşi nu sînt decît 831 copii de la 0—12 şi analizînd mai de aproape această cifră, nu găsim nici un c între 0 şi 1 an, dar găsim 221 de copii între 1 şi 2 ani şi 611 c între 8 şi 12 ani. Această din urmă cifră arată că începînd d 1 la 8 ani, pelagra este foarte rară, în timp ce copiii mai mari adesea atinşi, ceea ce se explică prin munca grea la cîmp la sînt supuşi.

Femei pelagroase. Ceea ce domină această statistică este zenţa femeilor. Cifra femeilor pelagroase în vîrstă de 20—40 de este mai mult decît dublă ca cea a bărbaţilor atinşi de ace boală; erau în 1912, în comunele rurale, 14 680 de oameni pelag (bărbaţi) şi 24 860 femei pelagroase, adică cu 10180 de femei mult, ceea ce corespunde la 69 de femei pentru 31 de bărbaţi ; a judeţe ca Argeş, Gorj, Ialomiţa, Vlaşca, Dolj, Ilfov, Muscel şi Prah unde proporţia depăşeşte încă această cifră. Acest fapt a fost exp prin susceptibilitatea mai mare, alimentaţia mai frugală şi su najul femeii, la care se adaugă naşterile şi alăptările. Nu trebui uităm că disproporţia este şi mai mare între fete şi băieţi de 12 ani, decît între bărbaţi şi femeile măritate. La această vîrstă anumite judeţe, proporţia este de 3 femei pentru un bărbat şi ac mai mult, aşa cum se întîlneşte în judeţele Argeş, Brăila, Boto Buzău, Covurlui, Dîmboviţa, Dolj, Dorohoi, Ialomiţa, Iaşi şi Ilfov. A fapt se explică prin aceea că viaţa sexuală a femeilor, cu efecte oboseală şi lucru greu, începe în comunele rurale la 12—14 an nu la 20. în alte judeţe, diferenţa este mai puţin mare. La copiii 1—12 ani, diferenţa este insensibilă ; în Rîmnicul Sărat, în 1910, 313 băieţi şi numai 148 fete bolnave. în Gorj, 76 băieţi şi 69

în Mehedinţi, 70 băieţi şi 69 fete. Luînd totalul cazurilor de pelagră la copii, se vede că sexul femenin domină (2573 băieţi şi 3033 fete). Mai dăm încă o statistică instructivă asupra vîrstei pelagroşilor din comuna Doljeşti, judeţul Roman, unul din cele mai încercate sate din Romiînia. Aşa, între anii 1900—1911 : de la 0 la 5 ani nici un caz de pelagros ; de la 5 la 7 ani, 1 caz ; de la 7 la 14 ani, 4 cazuri, de la 14 la 21 ani, 12 bărbaţi şi 14 femei ; de la 21 la 35 ani, 13 bărbaţi şi 33 femei ; de la 35 la 50 ani, 24 bărbaţi şi 56 femei ; de la 50 ani la 70 ani, 17 bărbaţi şi 30 femei ; peste 70 de ani, 2 bărbaţi şi 2 femei, în total 71 bărbaţi şi 137 femei.

Mortalitatea in pelagră poate fi judecată aproximativ prin cea observată în spitale, unde bolnavii de pelagră au fost îngrijiţi. Trebuie totuşi să admitem o mortalitate mai mică, prin faptul că numai peiagroşii cei mai grav bolnavi sînt îngrijiţi în spitale. în anii 1892—1897, dintre 22 288 de pelagroşi îngrijiţi în spitale, au murit 353, adică aproape 1,5%. Rezultă deci, o mică mortalitate, care este chiar sub 1,5%, luînd în considerare toţi peiagroşii din ultimii 10 ani.

Intre 1898 şi 1904, printre internaţii în spitale în număr de 6397, au fost 99 de morţi, ceea ce revine aproximativ la 1,5%.

Cifrele din judeţe asupra mortalităţii sînt mult mai ridicate, probabil că s-au socotit şi morţii de diferite boli, din diferiţi ani. Astfel s-a găsit pentru anul 1912, 2141 morţi sau 5,8% şi în judeţul Roman chiar 8%. într-adevăr în cîteva judeţe unde s-a făcut o statistică îngrijită, ca în judeţele Constanţa, Tecuci şi Ilfov, mortalitatea nu era decît de 1,8%, 1,6% şi 3,1%. Putem deci să apreciem mortalitatea de pelagră în Romiînia, la 1,5—2%, constatînd în acelaşi timp greutăţile care provin din faptul că un pelagros poate să aibă în timp de 30 arii, 10 recidive, la distanţe de mai mulţi ani, ca să moară în cele din urmă după o astfel de recidivă sau de o altă boală. Pentru a arăta mişcarea pelagrei în timpul anilor, noi am publicat tabloul din diferiţi ani, precum şi un tabel general, asupra gravităţii bolii în diferitele judeţe. Rezultă, că din 1892, judeţul Roman este cel mai încercat, avînd în 1896, 14 300 de pelagroşi adică 15,67‰ din populaţie, după care urmează :

Covurlui	cu	1124	pelagroşi	15,0 ‰
Tutova	cu	1271	„	14,50‰
Tecuci	cu	919	„	9,17‰
Dîmboviţa	cu	944	„	5,0 ‰
Prahova	cu	1048	„	4,50‰

în ceea ce priveşte raportul între peiagroşii din comunele rurale şi cei din oraşe, statistica anului 1898. arată că într-adevăr, numărul

primilor este de 25 de ori mai mare decît cel al pelagroşilor oraşe (20 400 la 882).

în	1899	acest	raport	este de	30 637	la 1634
	1890		„		39 148	„ 1202
	1901		„		33 701	„ 1075
	1902		„		35 061	„ 1178
	1903		„		39 240	„ 1603
	1904		„		42 084	„ 1603

Aceste date nu sînt decît aproximative, căci în oraşe ex spitale şi o parte din peiagroşii oraşelor sînt tocmai de ori sătească, veniţi pentru a se îngriji în spitale. In afară de :ace trebuie să ţinem socoteală de faptul că cea mai mare parte a oraş din România trăiesc sub regimul satelor. Comparînd marile oraşe aceste oraşe mai mult rurale, diferenţa devine încă şi mai m Tot aşa, comparînd peiagroşii rurali cu cei urbani, vedem că pel este cu atît mai răspîndită cu cît numărul pelagroşilor urbani de mai mic. Astfel, în 1906, la 54 656 de rurali, nu corespund decît de urbani. în ceea ce priveşte caracterul oraşelor se poate spun oraşul este cu atît mai mare şi important, cu cît numărul p groşilor este mai mic. Astfel, aproape nu există pelagros orig din Bucureşti, exceptînd cîteva cazuri izolate care provin din feria oraşului şi care trăiesc cu un regim rural. în 1910, oraşele dinţă de judeţ nu numărau decît 981 de pelagroşi, în timp ce ora mici, cu o populaţie inferioară ca număr, care trăiau sub un r rural, numărau 5348 de pelagroşi.

Este interesant de constatat că, printre oraşele cele mai r reşedinţă de judeţ, Piatra Neamţ şi Bîrlad au un număr mai mar pelagroşi. Astfel, în 1906, Piatra Neamţ avea 316 pelagroşi. O rienţă făcută în timpul ocupaţiei germane în România, în 1916 arată condiţiile în care pelagra poate să invadeze oraşele mari, diţii strict legate de consumarea porumbului avariat.

PELAGRA LA BUCUREŞTI

în urma unei ordonanţe a administraţiei militare germane 27 februarie 1918, populaţia din Bucureşti a obţinut pîine pe ca o pîine care se prepara cu făină de porumb şi cu făină de Recomandasem deja cu insistenţă în aceasta epocă să se contr porumbul înaintea întrebuinţării sale, fapt ce nu a fost luat în c derare ; ulterior obţinînd porumbul cu care se făcea pîinea, pr

şi făina de porumb de la diferite mori, am putut constata că aceste alimente erau de proastă calitate şi că porumbul era umed. în afară de aceasta, am găsit totdeauna pe 10 probe, măcar una în care erau mai mult de 10% din grăunţe mucegăite sau putrede — mai ales embrionul acestora era putred. La fel şi făina de porumb avea un miros pătrunzător şi dezagreabil, era amară, de culoare galbenă murdar, era amestecată cu grăunţe negre conţinînd numeroşi microbi şi ciuperci. încă de la început eram convins că trebuia să ne aşteptăm la apariţia pelagrei, atît din cauza acestor alterări, cît şi din cauza preparării defectuoase a acestei plini mixte, care era formată în mare parte dintr-o masă compactă, grea, nefermentată; adăugaţi la aceasta că brutarii reuşeau să sustragă făina destinată pentru pline şi în fine greutăţile la care locuitorii erau supuşi pentru a-şi putea procura această pline, chiar în cantitate insuficientă.

într-adevăr în luna mai, mai mulţi medici ne-au comunicat că au observat multe cazuri de pelagră, care s-au declarat la locuitorii din Bucureşti ; mai ales T. M i r o n e s c u, şef de lucrări la institutul nostru şi medic de consultaţii gratuite la spitalul Colţea, mi-a atras atenţia asupra faptului, pe care el îl observase în serviciul său, printre bolnavii veniţi la consultaţiile zilnice, că mulţi bolnavi ai populaţiei Bucureştiului prezentau o formă incipientă de pelagră, în timp ce în anii precedenţi nu s-au constatat decît foarte rare cazuri de pelagră la Bucureşti, şi numai cazuri cu totul excepţionale, la locuitorii periferiilor capitalei, care trăiau sub un regim rural insalubru. Mai înainte, bolnavii de pelagră din spitalul Colţea veneau de la ţară, pentru a se îngriji în Bucureşti. Medicul de judeţ din Ilfov, care are îngrijirea periferiilor capitalei, mi-a confirmat acelaşi lucru, fiindcă în vreme ce el nu văzuse ani îndelungaţi pelagră în zona periferică a Bucureştiului, acum apăruseră numeroase asemenea cazuri.

De la anul nou pînă la 27 iunie, s-au prezentat la tratament, numai în serviciul de consultaţii gratuite al spitalului Colţea, 34 de persoane, locuind în Bucureşti şi suferind de pelagră ....

Bolnavii au fost examinaţi cu îngrijire de dr. T. M i r o n e s c u. Majoritatea persoanelor s-au îmbolnăvit în timpul postului de paşti, deci la sfîrşitull lunii aprilie şi la începutul lunii mai, unele dintre ele, care începuseră să consume înaintea altora porumb necontrolat, s-au îmbolnăvit înaintea primilor. Am văzut şi eu o parte din aceşti bolnavi care au fost examinaţi de medici superiori ai armatei de ocupaţie. Am putut să conving pe aceşti domni, de realitatea faptului că în perioada corespunzătoare din anii precedenţi, nu s-a observat

la consultaţiile gratuite din capitală nici un bolnav de pelagr origine din Bucureşti. La aceeaşi epocă, şi în celelalte spitale prezentat bolnavi de pelagră din Bucureşti, bine înţeles în afar numeroşi ţărani atinşi de pelagră, care veniseră de la ţară pent se îngriji în spitalele capitalei. în urma acestor observaţii, nu e nici un dubiu că în anii precedenţi nu a existat acest fel de ali taţie generală şi obligatorie a populaţiei Bucureştiului cu po stricat şi deci, nu a fost pelagră în Bucureşti. în consecinţă, epic acestui an este datorită consumării porumbului stricat, ca prin aliment obligatoriu al bucureştenilor. Pot să mai adaug că, g constatărilor şi insistenţelor mele, acest regim s-a schimbat re s-a furnizat bucureştenilor pîine bună din grîu şi epidemia a în rapid.

în ceea ce priveşte forma de pelagră observată la popu capitalei, cea mai mare parte din cazurile incipiente erau uş Totuşi, s-au prezentat în acest an, atît în Bucureşti cît şi în ju Ilfov, mai multe cazuri grave şi mai multe cazuri mortale decî anii precedenţi. Am înregistrat schimbări în aspectul bolii, an celor ce se observă de obicei la noi în anii cînd recolta de po este proastă şi cînd consumaţia de porumb stricat este mare. F că o stare de subnutriţie, mai ales la convalescenţi şi la perso debile joacă un rol favorizînd apariţia pelagrei, era deja cun şi am putut să-1 confirm din nou. Totuşi, în locurile unde nu se sumă porumb, nu se produc epidemii de pelagră nici chiar în de foamete.

Deoarece amestecul porumbului avariat în pîine a început practica la începutul lui martie, iar pelagra a început să apar începutul lui mai, putem să conchidem că după 2 luni, chiar d consumarea aproape exclusivă a unui porumb avariat, pelagra să-şi facă apariţia. într-adevăr, toţi bolnavii ne spun că hrana consta în această epocă, mai ales din pîine din făină de grîu tecată cu mălai stricat. Fără îndoială deci, că acest regim este care a dat naştere apariţiei pelagrei. în aceste cazuri, noi am v apărînd chiar din luna mai dureri în membre, dureri sacrale, o litate generală, pirozisul caracteristic, ca după cîteva săptă să apară eritemul cu arsuri şi descuamare ; acestea din urmă urmate de formarea de pigment. Bolnavii aveau şi diaree.

De îndată ce m-am convins de apariţia pelagrei, am cerut a nistraţiilor competente să ia următoarele măsuri :

1) să suprime alimentaţia cu porumb în capitală ;

2) să admită o nutriţie mai bună şi mai abundentă a populaţiei rău hrănite ;

3) să distribuie bolnavilor, la preţuri avantajoase, grăsime, lapte, ouă şi brînză, sau carne şi legume şi să se înceteze a le mai da porumb ;

4) să se stabilească, printr-o anchetă, cazurile de pelagră care trebuiesc îngrijite. Aceste propuneri au fost în parte admise şi au contribuit pe cît se pare, la stingerea epidemiei şi la restabilirea rapidă a bolnavilor.

Dacă mai era încă nevoie de probe pentru a stabili în mod cert că apariţia pelagrei este în raport cu consumul porumbului ca aliment de primă importanţă, aceste observaţiuni puteau desigur să servească ca probe de netăgăduit. De asemenea, opinia bine fundamentată că numai porumbul stricat este cel ce produce apariţia pelagrei, găseşte în aceste* studii o nouă confirmare, prin consumarea pîinii de porumb necontrolată sau constatată stricată, care a produs în cazurile noastre, forme grave de pelagră, puţin timp după consumarea acestui porumb.

In sfîrşit, prin aceste observaţiuni am putut pentru prima dată să stabilesc durata incubaţiei în pelagră.

Iată statistica pelagroşilor anului 1912, făcută în scopul de a arăta *raportul pelagroşilor cu starea economică a comunelor şi cu recolta rea de porumb.*

***Vîlcea:* 2293 de caznri de pelagră. Dintre cele 107 comune ale judeţului, 35 aveau mai mult de 25 de pelagroşi şi 7 aveau mai mult de 50. Se găseau în acel judeţ 2 comune cu o stare economică detestabilă, şi în aceste comune se întîlnea numărul cel mai mic de pelagroşi. Printre 7 comune care conţineau pelagroşi, numai 5 au avut o recoltă de porumb stricat.**

***Roman :* 2206 de pelagroşi. Dintre 48 de comune din judeţ, 18 au mai mult de 40 pelagroşi şi 4 mai mult de 130. în 2 comune cu o stare economică detestabilă, locuitorii erau în foarte mare număr bolnavi de pelagră. Dintre 22 de comune cu pelagroşi, 13 au avut o recoltă de porumb avariat, totuşi porumbul a fost avariat şi în alte 13 comune în care nu s-a găsit decît un mic număr de pelagroşi.**

***Tecuci:* 2069 de cazuri de pelagră. Printre 43 comune din judeţ, 17 aveau mai mult de 35 pelagroşi şi 8 mai mult de 103. în acest judeţ 4 comune se prezintă într-o stare economică foarte proastă. Ele aveau numărul cel mai mare de pelagroşi. Din 25 comune care aveau pelagroşi, 23 au avut o recoltă proastă de porumb.**

***Neamţ :* 1075 de cazuri de pelagră. Dintre 50 comune din judeţ, 6 din ele aveau mai mult de 60 de pelagroşi şi 5 mai mult de 80. în acel judeţ, 2 comune prezentau multă pelagră şi o stare economică detestabilă. Din 11 comune cu pelagroşi, numai 7 au avut o recoltă de porumb stricat.**

***Vaslui:* 1822 de cazuri de pelagră. Printre 53 comune din judeţ, 11 aveau**
mult de 25 de pelagroşi, 8 mai mult de 56 de pelagroşi şi 2 mai mult de 110 pelag
Dintre 21 de comune ou mulţi pelagroşi, 9 au avut o recoltă de porumb stricat.

***Buzău :* 1240 de cazuri de pelagră. Dintre 96 comune din judeţ, 4 aveau**
mult de 50 de .pelagroşi şi 3 mai mult de 70. în acest judeţ, 10 comune se gă
într-o stare economică rea. Printre 7 comune cu mulţi pelagroşi, 6 au avut o rec
de porumb stricat. De altfel, porumbul a ifost stricat şi în alte 13 comune, în car
întîlneau mai puţin de 10 pelagroşi.

***Tutova :* 1028 de cazuri de pelagră. Dintre 62 comune din judeţ, 16 aveau**
mult de 20 pelagroşi şi 8 mlad mult de 30. Erau in acest judeţ, 6 comune cu o
economică detestabilă. Printre 62 comune cu mulţi pelagroşi, numai 27 au av
recoltă de porumb stricat. într-o comună unde porumbul a fost stricat, nu s-a g
nici un caz de pelagră.

***Suceava :* 1521 de cazuri de pelagră. Printre 46 de comune ale judeţului,**
mai mult de 40 de pelagroşi, 2 mai mult de 80 şi 5 mai mult de 103. Se găsea
judeţ, 4 comune cu o stare economică .-detestabilă. Printre 15 comune cu mulţi
groşi, 14 au avut o recoltă de porumb (stricat. Porumbul a fost stricat şi într-o co
unde nu s-a găsit nici un caz de pelagră.

***Putna :* 1001 de cazuri de pelagră. Dintre 79 comune ale judeţului, 9 aveau**
mult de 25 de pelagroşi şi 4 mai mult de 56. Se găseau în acest judeţ, 3 comu
o stare rea economică. Printre 13 comune cu numeroşi pelagroşi, numai 9 au
o recoltă de porumb avariat.

***Prahova:* 990 de cazuri de pelagră. Printre 112 comune ale judeţului, 3**
mai mult de 20 de pelagroşi şi 5 mai mult de 30 de pelagroşi. Se găseau în
judeţ, 23 comune cu o proastă stare economică. Dintre 8 comune care
pelagroşi, 6 au avut o recoltă de porumb compromisă, dar porumbul a ma
avariat şi în alte 29 comune, unde nu s-a găsit nici un caz de pelagră.

***Iliov :* 975 de cazuri de pelagră. Dintre 91 comune ale judeţului, 15 aveau**
mult de 20 de pelagroşi şi 2 mai mult de 52. S-au găsit în acest judeţ, 2 comu
o proastă stare economică. Dintre 17 comune cu un număr mai mare de pela
6 comune au avut o proastă recoltă de porumb. Porumbul însă a fost avariat
alte 4 comune unde nu s-au găsit cazuri de pelagră.

***Mehedinţi:* 962 de cazuri de pelagră. Dintre 154 comune ale judeţului, 10 a**
mai mult de 46 de pelagroşi şi 3 mai mult de 60. Se găseau în acel judeţ, 20 c
cu o stare economică proastă. Printre 13 comune cu pelagroşi, 7 au avut o r
proastă de porumb, dar recolta a fost proastă de asemeni în 79 comune, un
s-au întîlnit cazuri de pelagră.

***Iaşi :* 973 de cazuri de pelagră. Dintre 38 de comune ale judeţului, 10 c**
au mai mult de 25 de cazuri de pelagră şi 5 mai mult de 50. în acest judeţ, 2 c
au o proastă stare economică. Printre 15 comune cu pelagroşi, 12 au avut o r
de porumb avariat.

***Ialomiţa:* 927 de cazuri de pelagră. Dintre 84 de comune ale judeţului,**
avut mai mult de 20 de pelagroşi şi 3 mai mult de 40. Dintre 14 comune cu pela
3 comune au avut *o* recoltă de porumb avariat. Porumbul avariat a mai fos
alte 5 comune, unde nu s-au întîlnit cazuri de pelagră.

Vlaşca : 884 de cazuri de pelagră. Dintre 98 comune ale judeţului, 10 conţineau 18 pelagroşi şi 9 mai mult de 30. Se găsesc m acest judeţ, 19 comune cu o proastă stare economică. Dintre 19 comune cu mulţi pelagroşi, numai una singură a avut o recoltă de porumb avariat.

Gorj : 835 de cazuri de pelagră. Dintre 108 comune ale judeţului, 7 aveau mai mult de 20 de pelagroşi. Se găseau în acest judeţ, 11 comune cu o stare economică detestabilă. Dintre 7 coimune unde erau cei mai mulţi pelagroşi, 6 au avut o recoltă de porumb avariat. Totuşi, porumbul avariat a mai fost şi în alte 4 comune, unde numărul (pelagroşilor a fost sub 6.

Fălciu: 821 de cazuri de pelagră. Dintre 35 comune ale judeţului, 10 au mai mult de 20 de pelagroşi, 6 mai mult de 59 şi 2 mai mult de 101 pelagroşi. în acest judeţ, 3 comune «aveau o stare economică detestabilă. Dintre 18 comune cu pelagroşi, 15 au avut o proastă recoltă de porumb.

Covurlui: 662 de cazuri de pelagră. Dintre 18 comune ale judeţului, 9 au avut mai mult de 17 cazuri şi 5 mai mult de 56. în acest judeţ, *o* singură comună avea o stare economică proastă şi aci se găseau 56 pelagroşi. Dintre 16 comune avînd mai mult de 17 pelagroşi, numai 4 au avut o recoltă de porumb compromisă.

Romanaţi: 661 de cazuri de pelagră. Dintre 46 de comune ale judeţului, 13 aveau mai mult de 20 de pelagroşi. Se găseau în judeţ, 4 comune cu o proastă stare economică, în timp ce printre 13 comune care .aveau cea mai multă pelagră, numai 4 au avut o proastă recoltă de porumb.

Olt: 761 de cazuri de pelagră. Dintre 45 ide comune ale judeţului, 4 aveau fiecare mai mult de 30 de pelagroşi, 3 mai mult de 60. în acest judeţ, 7 comune aveau o stare proastă economică. în aceste comune numărul pelagroşilor era cel mai mic. Dintre 7 comune care aveau mai multă pelagră, numai 3 au avut o recoltă de porumb avariat, porumb care a fost stricat şi în alte 6 comune, unde nu s-a întîlntit nici un caiz de pelagră.

Teleorman : 725 de cazuri de pelagră. Dintre 103 comune ale judeţului, 10 aveau mai mult de 21 de pelagroşi şi 63 mai mult de 8. în acest judeţ, o singură comună avea o proastă stare economiică. în 73 de comune cu pelagroşi, recolta porumbului a fost bună, dar bolnavii au mîncat porumb avariat. în alte 2 comune, unde nu s-a găsit nici un caz de pelagră, ţăranii au mîncat acelaşi porumb.

Botoşani : 624 de cazuri de pelagră. Dintre 42 de comune ale judeţului, 3 aveau mai mult de 40 de pelagroşi şi 4 mai mult de 50. în acest judeţ, 6 comune aveau o proastă stare economică. Dintre 7 comune pelagroase, 5 au avut o recoltă de porumb avariat, recoltă ce a fost asemănătoare în alte 4 comune, unde nu s-a găsit nici un caz de pelagră.

Muscel: 535 de cazuri de pelagră. Printre 50 de comune din judeţ, 2 aveau mai mult de 50 de pelagroşi şi 15 mai mult de 30. In acest judeţ, 8 comune aveau o proastă stare economică. Dintre 17 comune pelagroase, 15 au avut o recoltă proastă. Aceeaşi recoltă a existat şi în alte 14 comune în care erau mal puţin de 10 pelagroşi.

Brăila : 458 de cazuri de pelagră. Dintre 41 de comune din judeţ, 2 aveau mai mult de 30 de pelagroşi şi 2 mai mult de 70. 19 comune din judeţ au o proastă stare economică. Dintre 4 comune pelagroase, una singură a avut o recoltă avariată, recoltă asemănătoare altor 5 comune, unde nu s-a găsit nici un caz de pelagră.

Rimnicu-Sărat : 126 de cazuri de pelagră. Dintre 48 de comune ale jud 3 aveau mai mult de 10 pelagroşi şi 13 mai puţin de 10. Patru comune av proastă stare economică. Dintre 16 comune pelagroase, 14 au avut o recoltă av asemănătoare cu cea a altor comune, unde nu s-a găsit nici un caz de pellag

Dolj : 184 de cazuri de pelagră. Printre 115 comune ale judeţului, 21 avea mult de 25 de pelagroşi şi 9 mai mult de 50. Şase comune aveau o stare econ proastă. Dintre 30 comune pelagroase, numai 16 au avut o recoltă avariată, a nătoare altor 3. comune, unde nu s-a întjîilniit nici un caz de pelagră.

Constanţa : 74 de cazuri de pelagră. Dintre 70 de comune ale judeţului, 2 mai mult de 10 pelagroşi şi 20, fiecare cu mai puţin de 10 pelagroşi ; în judeţ, o singură comună avea o proastă stare economică. Dintre comunele pela \ma singură conţinea cei mai mulţi pelagroşi şi ea a avut o recoltă proa porumb, asemănătoare omei alte comune, în care nu s-a găsit nici un caz de pe

Tulcea : 11 cazuri de pelagră. Dintre 21 de comune ale judeţului, 6 aveau de pelagră. în judeţ, 2 comune aveau o proasă stare economică. Dintre 6 pelagroase, numai 3 au avut o recoltă de porumb avariat, asemănătoare alto mune, unde nu s-a întâlnit nici un caz de pelagră.

în ceea ce priveşte gradul bolii s-au distins trei stadii, fap nu este raţional, fiindcă nu se pot pune limite precise între dif manifestări ale bolii, întrucît fiecare medic judecă în alt fel cele 3 oficiale. Numai primul grad, adică cazurile recente sînt mai li şi pot să ne servească ; acest stadiu arată că marea înmulţire a este reală şi nu depinde de faptul de a fi depistat mai bine ca ascunse, căci această mărire coincide cu mărirea cazurilor re Astfel în 1910, numărul cazurilor recente a foist următorul :

Roman	1500	Dorohoi	1235
Vîlcea	3329	R. Sărat	593
Muscel	1381	Vaslui	1110

Noi am ridicat problema *cazurilor suspecte,* în scopul de a lumină în ipoteza lui Umnus, care susţine că numai porumbu mentat (de culoare galbenă fluorescent) este cel ce produce eri pelagros sub influenţa razelor solare. Considerăm cazuri suspecte bolnavi care, cu toate că prezintă cîteva simptome de pelagr prezintă totuşi eritemul ^caracteristic al acestei boli. Astfel, cu to în majoritatea regiunilor unde s-a consumat porumb alb, existau suspecte de pelagră, adică fără toate simptomele caracteristice, care eritemul, erau judeţe unde nu se consuma decît porumb a judeţele Brăila, Iaşi, Gorj, şi unde pelagra avea toate simp clasice şi eritemul.

Pe de altă parte, există într-adevăr judeţe, ca Putna, un consuma în 37 de comune porumb alb şi unde se constată 30 de fără leziuni manifeste ale pielii. Dar trebuie să apreciem acest

cu rezerve, căci este posibil să fie vorba, în parte, de cazuri nepelagroase sau examinate într-o epocă în care nu era eritem. Rezultatele cele mai contradictorii au fost obținute în ceea ce priveşte problema bunei sau proastei calități de porumb consumat. într-alt capitol, vom vedea că mai ales în anii unei recolte bune de porumb, țăranul, care trebuie să lucreze întotdeauna la proprietar este foarte prost hrănit şi cel mai adesea este hrănit cu porumb stricat, căci el îşi neglijează propria-i recoltă pentru a lucra la proprietar. Deci, mai ales în anii de recoltă bună, țăranul trebuie să se hrănească cu porumb stricat. Din rezultatul anchetei, trebuie conchis că adesea, țăranii au suferit de pelagră în comunele în care recolta de porumb a fost excelentă, căci aceasta nu împiedică pe proprietar să-1 hrănească, pe țăran cu un porumb stricat, şi ca el să nu fi putut recolta propriul său porumb decît prea devreme sau prea tîrziu, tocmai din cauza angajamentului său cu proprietarii!.-

Totuşi, putem constata în linie generală, că în județele unde era mai multă pelagră, erau în acelaşi timp mai multe comune care au consumat porumb avariat. Astfel, în Dorohoi erau 265 de pelagroşi *şi* porumbul avariat a fost consumat în 40 de comune.

în Vîlcea,	2293 pelagroşi, porumb avariat în	19	comune
în Vaslui	1882	26	
în Tecuci	2069	19	
în Neamț	1865	27	
în Koman	3719	17	
în Suceava	1521	26	

însă şi în alte județe, cu puțini pelagroşi, s-a consumat porumb avariat ca în :

Gorj	835	pelagroşi cu 50	comune cu porumb avariat
Mehedinți	962	„ 34	
Prahova	990	„ 49	

Nici problema *mortalității prin pelagră* nu a fost bine lămurită prin această anchetă, în orice caz, cifra morților este totdeauna mai exactă decît cea a bolnavilor. Mai ales numărul pelagroşilor este greu de stabilit, căci sînt multe cazuri de pelagră ce se recunosc cu greu. Ar fi trebuit să luăm o serie de ani şi să calculăm media, căci pelagra persistînd ani îndelungați, acelaşi bolnav este socotit de 5 sau de 10 ori printre cei vii şi o singură dată printre cei morți. Adesea, dintr-un număr mare de vechi pelagroşi, în urma unui an de foamete sau de război, se constată o mare mortalitate, fiindcă bolnavii sînt foarte sensibili unui regim sever. Ne putem deci înşela foarte grav, în

privința mortalității. Astfel, se găsesc adesea comune sau județe
cinate care au acelaşi regim, cu mari diferențe de cifre. în Rom
au murit de pelagră în 1912, 2141 de persoane, deci 5,8%; da
județul Prahova, printre 990 de pelagroşi au murit 177, deci 18
timp ce în județul vecin Ilfov, printre 975 de pelagroşi, nu au
decît 30 de decese, adică 3,1%. Din cele 2 județe din Dobrogea, ju
Tulcea avea o mortalitate de 30% şi jud. Constanța de 1,8%. Ac
diferență depinde numai de micul număr de pelagroşi ; astfel la T
din 11 au murit 3 şi nu este vorba decît de o întîmplare, care nu
să însemne o mortalitate de 30%.

S-a afirmat fără probe, că atoxilul dă loc la recidive grave,
adesea sînt mortale, cu toate că nimeni nu poate nega că aceast
parație este cea mai eficace contra pelagrei. Pelagra fiind o boal
excelență periodică, este natural că acest tratament nu poate s
piedice complet noile pusee mai mult sau mai puțin grave, dar in
ce priveşte mortalitatea la cei tratați, statistica arată contrariul,
mortalitatea de pelagră în România în anul 1912, atunci cînd at
nu era întrebuințat pe o scară generală, era de 5,8%, în timp ce
din județul Roman, unde toți peiagroşii au fost tratați cu atoxid,
de 5,2%. Nu se poate deci vorbi de o creştere a mortalității produ
atoxil, ci mai degrabă de o scădere a ei.

Făcînd o inspecție în acest județ, ne-am putut într-adevăr
vinge de marele număr de vindecați. în alte județe de vechi pela
unde peiagroşii nu au fost tratați, ei continuă să sufere mai mu
mai puțin, de boala lor.

Statistica arată într-adevăr că cea mai mare mortalitate de pe
există tocmai în județele unde atoxilul nu a fost întrebuințat
fost puțin întrebuințat, ca în județul Muscel, unde mortalitate
de 20% ; în Prahova era de 18%, în Vaslui de 18%, în Buzău de
în Brăila de 16,6%. Iată deci, o legendă distrusă prin datele stat
cu atît mai sigure cu cît este vorba de morți, care sînt mai
cunoscuți în statistici decît bolnavii, care scapă adesea anchetel

Dar şi alte afirmații, mai ales în ceea ce priveşte *e*
pelagrei, au fost infirmate de această statistică, ca de pildă cea
Sambon, care prin anchetele lui A. Babeş a fost serios zd
nată. Sambon afirmă, aşa cum am văzut, că pelagra este tran
prin muşcătura de simulia, care pentru multiplicarea sa, are nev
trestii şi de ape cu un curs rapid. într-o serie de comune cu ape
curs rapid, cu trestii şi simulii, nu există pelagră (Ceraşi, Drajna d
Popeştii de jos etc), în timp ce într-un mare număr de comune c

curgătoare, fără trestii şi fără simulia, pelagra face ravagii. în Tutova* 48 de comune neavînd trestii, «tufiş, păpuriş şi deci nici simulia, sînt totuşi foarte încercate de pelagră. în judeţul Vlaşca mai multe comune cu ape repezi şi stuf nu au pelagră şi multe altele, care nu au apă şi nici trestii, sînt dintre cele mai încercate de pelagră. Prin aceste constatări, ipoteza lui S a m b o n este definitiv înlăturată. Cum acest autor presupune că există un antagonism între malarie şi pelagră, am organizat o anchetă în toată ţara, care ne-a dus la concluzia că aproape în toate comunele unde există pelagră, bîntuie şi malaria, şi adesea, comunele cele mai paludice sînt în acelaşi timp şi cele mai pelagroase.

Pînă în ultimul timp, problema *duratei incubaţiei* pelagrei a fost necunoscută ; această împrejurare, precum şi periodicitatea şi lunga durată a boilii, care încetează să se manifeste nu numai în timpul iernii, dar adesea chiar timp de mai mulţi ani, ne împiedică să răspundem la această chestiune. Am văzut mai sus, că numai în timpul ocupaţiei germane la Bucureşti, am avut ocazia să stabilesc adevărata incubaţie a bolii, care nu depăşeşte decît rar 2 luni de la începutul alimentaţiei cu porumb stricat, Nu poate fi deci vorba de o durată a incubaţiei de mai mulţi ani. Nu trebuie să confundăm incubaţia, cu lungimea intervalelor între recidive sau cu sensibilitatea pentru pelagră,

în ceea ce priveşte răspunsul la problema *pelagroşilor cu manifestări dermice pe părţile acoperite ale corpului,* se constată înainta de toate, că asemenea cazuri sînt mult mai numeroase decît se bănuia mai înainte. în 1912, printre 39 540 pelagroşi rurali, s-au găsit 1838 cu eritem pe părţile acoperite, adică aproximativ 5%, dintre care 760 bărbaţi şi 1775 femei.

îmbrăcămintea ţăranilor noştri este aşa încît ea nu protejează complet ; mai ales aceea a femeilor în timpul verii este din cele mai sumare (cămaşa, brîul şi fotele), aşa încît pătrunderea razelor solare prin acestea este foarte posibil, mai ales cînd soarele dogoreşte.

în ceea ce priveşte numărul pelagroşilor cu manifestări mintale, dintre 39 560 pelagroşi rurali, din 1912 nu s-au mai constatat decît 1051 bolnavi (mintali), adică 2,5%. Aci numărul femeilor este aproape egal cu al bărbaţilor (539 bărbaţi şi 512 femei), ceea ce arată că bărbaţii sînt de două ori mai expuşi manifestărilor cerebrale decît femeile, căci am văzut că numărul femeilor atinse de pelagră este dublu, faţă de acela al bărbaţilor.

Cifrele indicate isînt în orce caz slabe *), aşa încît vechea credinţă că tulburările mintale grave ar constitui un factor caracteristic, fatal

*) **Scăzute (N.R.).**

şi esenţial în imaginea clinică a pelagroşilor, nu pare vădit în noastră. Fără nici o îndoială că aceşti alienaţi sînt dintre bolnavii mai gravi, însă mortalitatea este mai mare decît numărul alienaţ ceea ce se explică prin faptul că pelagroşii mor prin caşexie sau diaree, boli de inimă, sau prin complicaţii cu alte boli grave (si tuberculoză, dizenterie etc). Din cifrele date, reiese că în pel nebunia este la noi un fenomen infinit mai rar decît în Italia exemplu, unde pelagra a pierdut mult din gravitatea sa şi unde to bolile mintale mortale şi sinuciderile prin înec sînt destul de frecv

în ceea ce priveşte *manifestările tulburărilor funcţionale tubului digestiv,* răspunsurile se referă probabil exclusiv la diare nu la anomaliile deUsecreţie stomacală, care sînt fenomene ce lipses'c niciodată la pelagroşi, chiar de la începutul bolii, aşa cu constatat unul din noi (A. B ab e ş), prin analiza a mai mult de 10 sucuri gastrice, constatare confirmată de asemeni şi de autorii en (J o h n s o n).

Cifrele obţinute în problema diareii sînt relativ slabe (6077, d care 2439 bărbaţi şi 3638 femei). Aceasta se explică în parte prin îm jurarea că recensămîntul a fost făcut la sfârşitul anului, în toam la începutul iernii, deci atunci cînd diareea este atenuată şi întreruptă într-un mare număr de cazuri.

Cu toate că anaclorhidria nu lipseşte niciodată bolnavilo diaree, totuşi cazurile de anaclorhidrie şi de achilie gastrică diaree, nu sînt rare. Se ştie că numai printr-o lungă persistenţă, clorhidria şi achilia au drept consecinţă diareele din ce în ce rebele.

IX

RAPORT ASUPRA STĂRII ACTUALE A CUNOŞTINŢELO ÎN PELAGRĂ, LA CONGRESUL MEDICILOR ROMÎNI DIN 23 APRILIE 1914, COMPLETAT PRIN DATE MAI RECEN

înainte de toate, trebuie să ne întrebăm dacă bolile care p zează forţa morală şi fizică a ţăranului, ca malaria, sifilisul şi ma pelagra, vor permite dezvoltarea dorită a clasei ţărăneşti. De ma de 30 ani am studiat din acest punct de vedere bolile ţăranului ales pelagra, căci în timp ce pentru celelalte boli, ştiinţa a găsi loace de vindecare, chestiunea pelagrei a rămas pînă* astăzi ob şi greu de rezolvat. S-au scurs 16 ani de cînd împreună cu dr. am proclamat *că primul şi cel mai puternic mijloc de a scă*

pelagră, trebuie să fie de a da ţăranilor — vînzindu-le ieftin — pămint, pe care ei l-ar plăti în rate mici. Mai ales familiilor pelagroase ar trebui dat ceil mal curînd posibili pămînt, în condiţii favorabile, renunţînd chiar pentru cîţiva ani, la plata ratelor.

Dar această măsură izolată nu va aduce fructele aşteptate şi este necesar ca guvernul să ia încă alte măsuri legale, pentru reorganizarea întreagă a vieţii economice, a instrucţiunii, a sănătăţii ţăranului, pe baza cunoştinţelor noastre asupra pelagrei, şi tot în vederea prevenirii şi combaterii acestei boli. Toate aceste dispoziţii ar trebui să formeze o lege pentru combaterea pelagrei, cum este legea italiană, bazată în parte pe cercetările noastre. La fel ca şi legea italiană, legea noastră ar trebui să aibă în vedere nu numai %auzele apropiate ale bolii, ci şi toate lipsurile economice şi sanitare care colaborează pentru a pune pe ţăran într-o stare de inferioritate sanitară şi prepară terenul pentru pelagră.

Astăzi, se resimt deja efectele măsurilor economice şi sanitare luate după ... 1907 (revolta ţăranilor), într-adevăr, statistica pelagrei din 1912 arată o scădere a bolii. Erau în 1910, 53 000 de pelagroşi şi acest număr a scăzut în 1912 la 45 000, cu o mortalitate de 1950.

în prezenţa acestei fericite încercări, trebuie să sperăm că o lege bine întocmită şi purtînd în ea garanţiile execuţiei, o acţiune energică de stat şi a întregii societăţi, şi mai ales a Serviciului sanitar, precum şi afectarea pentru această operă a sumelor necesare (Italia cheltuieşte anual 1 000 000 lire), vor învinge boala în mod definitiv. Marea întindere a pelagrei în ultimii ani, mai ales în sudul Statelor Unite ale Americei (în 1907—1911 au fost 26 000 cazuri pelagră, precum şi o excepţională gravitate a bolii în aceste regiuni, cu o mortalitate de aproape 30—50%), au pus din nou această boală la ordinea zilei. O serie de savanţi englezi şi americani au făcut cercetări şi anchete pentru a stabili pe baze noi, etiologia şi patologia bolii, precum şi mijloacele pentru combaterea ei. Dar, în graba stabilirii ipotezelor, s-a uitat lucrul solid şi important, care s-a aplicat la rezolvarea multiplelor probleme pe care această boală le ridică, aşa încît cea mai mare parte a autorilor moderni s-au rătăcit şi astăzi există un mare număr de cercetări şi de ipoteze contradictorii asupra etiologiei bolii, fiecare din ele fiind enunţată şi susţinută cu multă convingere de către savanţi cunoscuţi. Este evident că cel mult una sau poate nici una din aceste afirmaţii să fie cea adevărată.

Rezultatul cel mai evident al acestor lucrări este marea confuzie şi nesiguranţă care s-au produs în noţiunile pe care le avem despre

pelagră. A fost deci de b mare importanţă să stabilim dacă to
aceste cercetări noi aveau sau nu o bază solidă, dacă fundament
pe care am stabilit cercetările noastre, direcţia în care am lucrat, t
buiesc părăsite, în favoarea unei noi ipoteze.

1. EXISTĂ OARE UN RAPORT DE CAUZĂ LA EFECT ÎNTRE CONSUMAŢIA PORUMBULUI ŞI PELAGRĂ ?

Se ştie că baza noastră pentru studiul pelagrei este că acea
boală se declară peste tot unde populaţia se hrăneşte cu porumb. D
cum în Irlanda, în America de Nord, în Mexic şi în alte ţări a c
populaţie se hrăneşte cu porumb sănătos — şi aceasta nu exclu
dat fiind buna lor situaţie economică şi igienică — pelagra nu exi
sau nu se întîlneşte decît în mod excepţional, trebuie să presupu
că nu numai singură hrana cu porumb produce pelagra.

Proasta calitate a porumbului nu este cauza unică a pelag
căci în multe familii unde se consumă acelaşi porumb, numai unu!
cîţiva membri din familia respectivă se îmbolnăvesc şi chiar în
întregi ca în Brazilia, unde se consumă mult porumb avariat,
se întîlneşte pelagră. S-a constatat totuşi, că boala este ender
numai în teritoriile unde populaţia minată de boli trăieşte în mi
şi se hrăneşte exclusiv cu porumb de proastă calitate.

Că porumbul este în strînsă legătură cu pelagra, acest fapt a
constatat de mult, căci boala nu şi-a făcut apariţia în Europa c
după introducerea porumbului şi ea urmează pas cu pas întinderea
turii acestuia.

Că această boală a fost de la începutul ei exact ceea ce este
aceasta ne-o dovedesc numirile vechi populare la diferite popo
pella-agra, care înseamnă răul mizeriei, răul soarelui, *mal de la*
etc. Mai mult, autori distinşi au descris bine boala chiar din 16
s-a constatat totdeauna legătura bolii cu mizeria şi consumarea
rumbului. Şi la noi, pelagra s-a declarat după introducerea po
bului şi s-a observat chiar o legătură între boală şi porumb. Di
trivă, s-a remarcat că acolo unde cultura de porumb a fost înlo
de cea de grîu, ca în Spania şi în sudul Franţei, pelagra a dis

Putem deci afirma cu toată siguranţa astăzi, că numai în
nile unde populaţia se hrăneşte cu porumb, pelagra există ca o
endemică, a populaţiei rurale. Recent, am putut adăuga aceste
diţii, particularităţi ale bolii şi anume : 1) fapte observate în

Americii de Nord, unde boala a bîntuit mai ales printre emigranţii romîni veniţi din ţară, suferind mai mult isau mai puţin de pelagră (Raubitschek), 2) că prizonierii romîni de război în urma foamei la care au fost expuşi în Germania, cădeau în masă bolnavi de pelagră, cu toate că nu se hrăneau cu porumb, 3) la Bucureşti, unde nu a existat niciodată epidemie de pelagră, boala s-a declarat aproape la 2 luni după ce ocupaţia germană a forţat populaţia să mănînce pîine preparată cu porumb avariat.

De curînd, guvernul italian a făcut o anchetă minuţioasă (şi noi am insistat asupra acestui punct în anchetele noastre) pentru a şti dacă există pelagroşi care nu au mîncat porumb. Dar nici guvernul italian şi nici noi nu am putut întîlni asemenea cazuri printre populaţia rurală unde bîntuie boala în mod endemic; nu trebuie să pierdem din vedere că în alte ţări, unde populaţia se hrăneşte exclusiv cu diferite graminee, se produc boli particulare ca beri-beri, printre acei care nu mănîncă decît orez.

2. ARGUMENTELE AUTORILOR CARE NEAGĂ UN RAPORT OARECARE ÎNTRE PELAGRĂ ŞI PORUMB

Din cele ce am spus pînă acum, reiese în mod cert că pelagra ca boală populară este în strînsă legătură cu consumaţia porumbului. Totuşi, unii autori sprijinindu-se pe cîteva date false sau rău interpretate, neagă un raport oarecare între porumb şi pelagră.

Astfel, Pisenti afirmă :

1) Că există în România regiuni întinse, unde nu se mănîncă porumb şi totuşi există pelagră (Gaucher).

2) Că există cazuri de pelagră sporadice, fără consumarea porumbului.

3) Că există regiuni sau ţări unde se mănîncă porumb, chiar avariat, fără să se întîlnească pelagra (Brazilia, Irlanda). Acest autor mai spune că din moment ce nu există un latirism fără *Latirus,* un fabism fără *Vicio fabo,* un falaidism fără *Amanita,* nici ergotism fără *Secara cornuta,* nu ar trebui să existe nici pelagră fără porumb, într-un cuvînt, că un singur caz de pelagră fără porumb ar arăta că pelagra nu este cauzată de către acest aliment.

Alţi autori, ca Sambon, neagă legătura între pelagră şi porumb, numai în scopul susţineri ipotezei sale: Sambon pretinde că un soi de musculiţă, *Simulium,* ar produce pelagra prin înţepătura sa.

Cum această muscă nu are nici un raport cu porumbul, este evid
că acest autor ar vrea să probeze că pelagra nu are nici ea vreo le
tură cu el, şi cum simulia nu se găseşte decît în regiunile unde
ape curgătoare, acest autor afirmă că pelagra nu se iveşte decît ac
unde se găsesc ape curgătoare.

Un -autor italian, Alessandrini, pretinde dimpotrivă, că
lagra se produce numai în regiunile apelor stagnante cu o anun
compoziţie, conţinînd siliciu coloidal ; nici el nu are nevoie de
rumb, pentru a explica pelagra. Oricît de puţin serioase ar fi ar
mentele aduse de aceşti autori, trebuie să le examinăm în cît
cuvinte.

1) In ceea ce priveşte lucrarea lui Pisenti, trebuie mai î
să distrugem legenda că ar exista în România întinse regiuni de
lagră, unde nu se consumă porumb.

2) Rămîn cazurile sporadice de pelagră fără consumarea por
bului. Este evident că o astfel de afirmaţie trebuie să fie bine stabi
mai ales cînd se consideră că bolile se pot declara prin anafila
adică prin introducere repetată la un anumit interval, de mici c
tăţi de substanţe, introducere care ar cauza acest simptom, mai
persoanelor sensibile sau anumitor specii animale ; astfel, nu
nevoie de o consumare exclusivă sau regulată a porumbului, pent
explica boala.

Dacă deci, se publică cazul unei femei care fiind venită de 16
dintr-o regiune pelagroasă a făcut totuşi pelagra, sau dacă se
stată cazuri de pelagră în închisori sau în aziluri unde nu se măn
porumb, acest fapt nu exclude posibilitatea ca aceste persoane s
fi mîncat înainte porumb, şi că fiind sensibilizate, ele au contra
boala, chiar mîncînd o mică cantitate de porumb sau produse
porumb.

Tot aşa de puţin fondată este şi afirmaţia comisiunii ameri
de pelagră (Siler, Garcison şi Macreal) că nu ar fi găsi
raport între pelagră ,şi porumb, pentru că mai mulţi pelagroş
afirmat că nu au mîncat porumb de foarte mult timp şi pentru
s-au observat pelagroşi şi nepelagroşi care au mîncat porumb.

Cu alte cuvinte, în prezenţa sensibilizării pronunţate a pela
şilor pentru produse maidice stricate (Volpino) în parte chiar
nepelagroşilor care s-au hrănit aproape exclusiv cu porumb strica
trăit în regiunile pelagroase *(noi înşine* ca autori) şi reacţion
prin febră şi erupţii la injecţii de mici cantităţi de extract ma
datele asupra pelagrei fără porumb trebuiesc toate revizuite ş

putem conchide numai din cîteva date citate, că pelagra nu are nimic de a face cu porumbul, cînd mii de cazuri ne arată contrariul. Dar chiar atunci cînd s-ar întîmplă ca o persoană care nu a mîncat nici-odată porumb să prezinte cîteva semne de pelagră, aceasta n-ar indica că avem de a face cu pelagra ca o boală populară, căci ştim foarte bine că multe intoxicaţii şi infecţii produc simptome asemănătoare. Ne îndoim totuşi că un astfel de caz ar prezenta toate simptomele, mersul, consecinţele şi reacţiile pelagrei.

Atît timp cît nu se va (Stabili o reacţie specifică sigură a bolii, vom putea afirma că aceste cazuri declarate fără intervenţia porumbului TIU sînt cazuri reale de pelagră.

3) Că există ţări unde se mănînează porumb fără ca pelagra să se ivească, acest fapt nu probează nimic contra consumării porumbului, căci nu este nici o îndoială că alături de alimentaţia cu porumb, ne mai trebuiesc încă alte circumstanţe pentru ca pelagra să se manifeste, căci altfel toată populaţia care se hrăneşte cu porumb ar trebui să se Îmbolnăvească de această boală.

Comisiunea pentru studiul pelagrei din New-York conchide, fără să aducă nici o probă, că pelagra ar fi probabil o infecţie specifică comunicată de la om la om, fără îndoială prin consumarea alimentelor, prin dejecţiile infectate ale pelagroşilor sau prin alte mijloace necunoscute. O astfel de ipoteză nu ar fi trebuit să fie lansată fără să se fi experimentat dacă dejecţiile pelagroşilor sau microbii ce-i conţin produc pelagra sau măcar dacă sînt în raport de specificitate cu ea. Dar, după ce împreună cu dr- Buşilă am arătat că nici dejecţiile şi nici microbii intestinali ai pelagroşilor nu determină pelagra la animalul de experienţă şi nu prezintă un raport de specificitate cu această boală, ipoteza comisiei americane trebuie îndepărtată.

Alţi autori moderni, cu toate că aduc ipoteze noi asupra pelagrei, admit totuşi legătura între pelagră şi porumb.

Astfel, Raubitschek atribuie boala unei substanţe grase fotodinamice fluorescente a porumbului.

Kohlbrugge consideră pelagra ca o boală produsă de anumiţi microbi insuficient studiaţi, care se găsesc în intestinele pelagroşilor ca şi în porumb : poate *coli ?* Aceştia ar acţiona asupra porumbului, producînd în intestin fermentaţii şi substanţe toxice.

In fine, Funck, bazat pe rezultatele obţinute în beri-beri, aplică pelagrei teoria sa de boală de carenţă, produsă prin lipsa de vitamine şi afirmă că pelagra se produce din cauza măcinatului porumbului, unde se separă tărîţa de endospermă, care conţine ulei şi vita-

mine, adică cantităţi minimale de substanţe azotate, indispensab menţinerii sănătăţii şi vieţii.

Vedem deci, că şi autorii moderni cei mai autorizaţi susţin leg tura pelagrei cu porumbul şi că divergenţele de opinii nu se spriji pe nici o bază, ci ele se explică mai ales prin tendinţa de a susţi ipotezele prin analogii, absolut lipsite de bază pentru pelagră.

Mai mulţi autori cred că atît porumbul sănătos cît şi cel stric produc pelagra. Lombroso, studiind pelagra, a găsit în porumb avariat o substanţă toxică sub forma unui ulei roşu provenind dint ciupercă a porumbului, ulei pe care îl consideră ca fiind cau pelagrei.

Alţi autori descriu organisme ale porumbului avariat, drept cau pelagrei. In sfîrşit, convingerea noastră este că aproape tot porumb este mai mult sau mai puţin avariat şi prin urmare este mai m sau mai puţin pelagrogen. Distingem două feluri de avarii ale poru bului. Unele sînt datorite lipsei de coacere şi prin urmare lipsei s stanţelor nutritive, iar celelalte sînt produse de diferiţi paraziţi, c se grefează cu predilecţie pe porumbul umed, şi deci necopt.

Am mai stabilit pentru prima dată un raport de specifici intre porumbul avariat şi pelagră.

Toate aceste păreri nu au o valoare pur ştiinţifică, dar au tot o mare importanţă practică. Dacă într-adevăr pelagra nu are ni de a face cu porumbul, dacă cultura acestei plante nu are nici rol în producerea pelagrei, precum nici stricăciunea porumbului, trebuie să căutăm în altă parte mijlocul pentru a combate boala. dacă din contra, orice porumb produce pelagra, trebuiesc atunci să ia măsuri serioase şi urgente pentru a schimba alimentaţia fundam tală a ţăranului. Dacă în sfîrşit, porumbul avariat este cauza pelag vor trebui luate măsuri legale, ca cele luate în Italia cu atît suc pentru a împiedica cu orice preţ consumarea porumbului avariat.

Pînă în prezent am putut să îndepărtăm părerea că pelagra putea fi cu totul independentă de consumarea porumbului ; mai răm de examinat părerea celor care afirmă că porumbul sănătos prod pelagra.

3. OARE PORUMBUL SĂNĂTOS PRODUCE PELAGRA?

Această părere este destul de veche şi dr. Neagoe care a trimis în Italia de către guvernul nostru pentru a studia pelagra, reîntors adept al teoriei că orice porumb provoacă pelagra, şi

adversar convins al lui Lombroso. In consecinţă, la întoarcerea sa în ţară, el a propagat ideea că pentru a combate pelagra, ar trebui să se schimbe complet regimul alimentar al ţăranului nostru. Această părere a fost de asemeni susţinută de cei care au afirmat că porumbul este un aliment insuficient şi că prin urmare cei ce se hrănesc numai cu porumb se îmbolnăvesc prin inaniţie. Aceste afirmaţii nu au fost confirmate şi teoria că porumbul sănătos ar produce pelagră nu a fost nici ea dovedită.

Dacă în loc de porumb necopt şi avariat, ţăranul s-ar hrăni cu porumb sănătos, el ar consuma 100 g albumină în loc de 60 g, căci poruriibul cincantin sau de Canada, precum şi porumbul bun romînesc, conţin 9,12'°/o substanţe azotoase, adică o cantitate aproape suficientă, în timp ce porumbul romînesc obişnuit nu conţine decît 6% substanţe azotoase. La fel şi porumbul necopt şi avariat are mai puţin de 60 g substanţe albuminoase, fiind prea sărac în grăsimi şi în hidrate de carbon.

Este adevărat că în ultimul timp, pelagra s-a extins şi în America, mai ales printre emigranţii romîni, în regiuni unde populaţia, deşi săracă, consumă în parte cantitatea necesară în substanţe nutritive, ceea ce ar arăta că subnutriţia nu este o condiţie indispensabilă pentru manifestarea pelagrei. Nu m-am putut totuşi convinge dacă porumbul consumat în acele regiuni era sănătos sau avariat.

Raubitschek, bazat pe experienţele sale făcute cu porumb din Bucovina, nu a reuşit să producă o boală asemănătoare pelagrei, la animalele hrănite cu uleiuri de porumb avariat. Nu a putut să producă nici anticorpii contra proteinelor sau contra microbilor porumbului ; în sfîrşit, el a arătat că şoarecii albi hrăniţi cu porumb ordinar dar neavariat devin sensibili în prezenţa razelor solare, şi mor dacă sînt expuşi la lumina solară.

Dar Sormani (cel tînăr), care a repetat aceste cercetări, constată că şoarecii albi hrăniţi cu porumb sănătos şi ales nu sînt sensibilizaţi şi nu mor dacă sînt expuşi la lumina soarelui. Numai porumbul avariat ar putea produce această boală fotodinamică, care nu poate totuşi să fie identificată cu pelagra.

Mai mult, am arătat că acţiunea soarelui nu produce pelagră, căci persoanele expuse la soare erau mai dinainte pelagroase.

De asemeni, am văzut că apărătorii cei mai aprigi ai etiologiei pelagrei fără intervenţia porumbului pleacă de la puncte de vedere absolut false, astfel încît nu pot fi luaţi în serios, deoarece chiar şi cei mai buni apărători ai ipotezei că porumbul sănătos ar produce

boala, pleacă de la supoziţii cu totul opuse: în timp ce Raub schek afirmă că uleiul de porumb este cel ce produce pel printr-o acţiune fotodinamică, Funck susţine contrariul, că u fiind legat cu vitaminele, lipsa lui ar fi cauza pelagrei ; cu cît f de porumb conţine mai puţin ulei, cu atît mai sigur se va pro pelagra.

Noi credem că aceste contradicţii arată suficient lipsa de so tate a acestor opinii. In ultimul timp, autorii au revenit asupra i ficienţei porumbului sănătos ca hrană ; Bezzola în partic afirmă că cobaii contractează un fel de scorbut cu diaree şi cu derea părului, dacă sînt hrăniţi numai cu porumb bun sau ava

Luksch găseşte acestor cobai o tumefacţie a capsulei su renale. El afirmă că dacă se adaugă porumlbului varză verde, malele nu mai contractă boala, dar cîinli, iepurii, hrăniţi numa porumb, se îmbolnăvesc mai grav primăvara, decît în celelalte timpuri.

Host invocă pentru insuficienţa nutritivă a porumbului sin mele scorbutice, frecvente la pelagroşi.

Chittendem şi Osborne afirmă că porumbul complet toate că conţine toţi acizii aminaţi (lizină şi triptofan) indispens hranei, nu conţine totuşi în proporţii convenabile aceşti acizi. aceşti autori, <albuminele porumbului sînt reprezentate jumătate zeină, jumătate prin gluteină şi alte proteine. Dar, în timp ce a din urmă sînt de ajuns de bogate în lizină şi triptofan, zeina deficientă. Făina de porumb ar fi tocmai aceea care ar fi în special deficientă, măcinatul luînd o parte din gluteină. Chic Hume, citaţi de către Rathery, ar fi obţinut la maimuţă du luni, cu zeină, semne de pelagră. Adăugarea triptofanului ar fi vocat o ameliorare, şi adăugarea a 5—10 g de cazeină, o disp a bolii.

Cea mai importantă lucrare care tinde să arate că porumbul sănătos este cel ce produce pelagra, este lucrarea lui Funck, c anterior, cînd a fost vorba de vitaminele porumbului.

După ce Eykmann a arătat că beri-beri, boală care se pro prin alimentaţia cu orez, se contractă numai cînd orezul este sumat fără pelicula ce îmbracă bobul, el explică acest fapt prin că pelicula orezului ar neutraliza toxina lui.

Funck dimpotrivă, caută să probeze că această peliculă co o substanţă azotoasă care este indispensabilă sănătăţii şi vieţii cînd lipseşte, provoacă consumatorilor un fel de inaniţie. Eykm

arătase de mai înainte că la «porumbei se poate uşor obţine beri-beri cu simptomul principal, polinevritele, printr-o alimentaţie cu orez decorticat, dar că animalele grav bolnave se însănătoşesc în cîteva ore dacă li se dă o cantitate minimă de tărîţe sau după Funck, 4 mg de vitamină extrasă din mari cantităţi de tărîţe de orez, sau mai bine, în locul acestora, drojdie de bere, care conţine multă vitamină.

Această vitamină totuşi, ar exista în foarte mică cantitate în tărîţa de orez (0,4 g la 50 kg 'tărîţe). Ea este extrasă prin alcool acidulat sub formă cristalină şi este compusă din mai multe substanţe, amină, piramidiină şi în particular acid nicotinic Această substanţă trece în apă, mai ales în apa fiartă şi este distrusă de căldură îndelungată peste 100° şi anume la 120°. Substanţele cristalizate ale vitaminei au o acţiune mai slabă decît vitamina brută.

Funck aplică ipoteza sa asupra vitaminei şi asupra avitaminozelor la diferite boli : beri-beri, scorbut, boala lui Barlow, rahitism şi pelagră.

Pelagra ar fi deci cauzată de porumbul lipsit de învelişul său (de membrană). Dacă mălaiul s-ar face fără să se elimine această membrană, pelagra nu s-ar mai produce. Un criteriu în ceea ce priveşte conţinutul mălaiului în vitamine, ar fi conţinutul mălaiului în grăsimi, care sînt strîns legate de vitamine. Porumbul conţine 5% grăsimi, embrionul lui 30% şi făina pelagrogenă mai puţin de 4%, de obicei numai 1—2%. într-adevăr, în America de Nord mălaiul provine din porumb decorticat şi măcinat, astfel că este lipsit de stratul submembranos care conţine vitamina şi grăsimi ; el ar fi deci aproape complet lipsit de vitamine. Manifestarea, intensitatea şi întinderea pelagrei ar depinde deci de felul de preparare al mălaiului. Boala depinde în acelaşi timp de cantitatea de porumb consumată. Acolo unde porumbul constituie alimentul aproape exclusiv al populaţiei, pelagra va fi mai gravă decît în ţinuturile unde se mănînea şi alte alimente bogate în vitamină (fructe şi legume proaspete, lapte, unt, cartofi etc).

Autorul descrie cazuri de pelagră care s-au produs prin alimentaţie exclusivă cu porumb lipsit de membrană. S-ar fi stabilit mai ales în Africa de Sud exactitatea acestei păreri, în special într-o închisoare din Rodezia, unde cei care erau hrăniţi cu porumb măcinat cu maşina cu aburi şi care nu conţinea această membrană, ar fi contractat pelagra, în timp ce acei care au mîncat porumb măcinat cu mîna, nu s-au îmbolnăvit. O altă observaţie analogă a fost comunicată lui Funck din Capetown, unde s-a declarat o epidemie de scorbut cu pelagră (?), provocată de consumarea porumbului lipsit de această membrană. Bolnavii au fost totuşi repede vindecaţi, prin introduc[...] porumbului care conţinea această membrană.

Funck distinge o pelagră acută, produsă prin lipsa apr[...] absolută a vitaminelor şi care se vindecă singură prin aliment[...] conţin vitamine, şi o pelagră cronică, produsă de o alimentaţi[...] porumb şi alte substanţe conţinînd vitamine, dar în mică cant[...] Această formă, în care s-au produs deja leziuni grave, nu se vindecă decît rareori.

Profilaxia pelagrei ar fi deci după Funck, alimentaţia cu po[...] integral şi cu un supliment de cartofi şi de alte alimente proas[...] sănătoase şi pline de vitamine. Terapia ar fi deci, alimentarea cu [...]mente bogate în vitamine : suc de fructe proaspete, supă de leg[...] lapte nefiert, suc şi supă de carne, totul în mare cantitate. Ca me[...]mente, se recomandă preparatele foarte bogate în vitamină, ca dr[...] de bere şi untura de peşte.

Experienţele lui Goldberg şi Randoni par să arate de [...]meni că nu lipsa anumitor proteine, mai ales a triptofanului şi a li[...] intervin în declanşarea pelagrei, ci lipsa de vitamine. Goldber[...] fi suplinit deficienţa porumbului în alimentaţia omului, printr-o [...] cantitate de frunze bogate în vitamine. Randoni a insistat la r[...] său asupra faptului că este suficient să se adauge alimentaţiei ma[...] a pelagroşilor mici cantităţi de alimente bogate în vitamină (f[...] varză) şi sărace în proteină, pentru a atenua boala.

în ceea ce priveşte problema de a şti care din vitamine, [...] sau C intervin în pelagră, autorii nu sînt de acord. După Fun[...] Paul, ar fi vitamina B. După Goldberg vitamina A şi B şi [...] Randoni vitamina C. în sfîrşit Funck mai face să intervină [...] nouă vitamină. Nu putem să ne asociem teoriei avitaminozei p[...] următoarele consideraţiuni :

1) Vitamina este o substanţă încă necunoscută, poate imagina[...] în orice caz conţinută în foarte mică cantitate, chiar în tărî[...] orez (1 g la 100 kg), cu alte cuvinte, pentru a nu contracta ber[...] ar fi suficient să se mănînce 1 mg de vitamină pe zi. Dacă un por[...] atins de beri-beri are nevoie de 4 mg de vitamină, ar trebui deci [...] un om, o consumare de 0,5 g pe zi sau ar trebui ca el să mă[...] 20 kg orez nedecorticat ? Dar experienţa arată că beri-beri se vi[...] dacă bolnavii mănînea cantităţi obişnuite de orez integral (1[...]

2) Cu cît această substanţă brută se purifică, cu atît ea [...] mai puţin activă.

3) Nu s-a studiat încă dacă în tărîţa de porumb se găseşte această vitamină (este posibil ca Funck să se pronunţe numai prin analogie) şi în genere vitamina nu este o substanţă bine definită şi nu se ştie dacă este vorba de un corp unic sau de diferite substanţe : amine, ^ alcaloizi, lipoide. De altfel, trebuie să ne întrebăm dacă nu este vorba de diferite acidamine, mai mult sau mai puţin specifice şi asimilabile, care lipsesc în anumite alimente (triptofanul etc).

4) Trebuie să ne întrebăm dacă bolnavii observaţi de către autorii africani erau într-adevăr bolnavi de pelagră. Naitingale vorbeşte de zeism şi nu de pelagră, iar Nurray spune: un scorbut cu cazuri de pelagră (?). Aceste două observaţii sînt unicile probe aduse de către Funck în ipoteza sa.

5) După Funck, tratarea orezului prin apă fiartă şi aruncarea acestei ape bogată în vitamine ar produce beri-beri, în timp ce Kohlbrugge afirmă contrariul, că negrii care aruncă această apă nu fac această boală. Abderhalden, care nu este nici el partizan al vitaminelor, constată că porumbeii nu contractă boala sau fac numai o formă uşoară dacă consumă orez fiert, în timp ce după Funck resturile de vitamine se distrug prin fierbere şi prin îndepărtarea apei fierte. Ar trebui deci dimpotrivă, ca negrii şi porumbeii hrăniţi cu orez fiert să fie în mod deosebit expuşi beri-beri-ului, lucru care însă nu se întîmplă.

6). Cercetările noastre au arătat că la noi pelagra a existat cînd porumbul a fost măcinat cu mîna, atunci cînd după Funck el conţinea încă mari cantităţi de vitamine. La noi, din contra, mălaiul măcinat primitiv cu mîna de către populaţia săracă este mult mai pelagrogen decît cel măcinat la morile cu aburi, căci populaţia săracă este cea mai încercată de pelagră. Chiar şi azi, aceasta este făina săracilor şi ea conţine mai multe tărîţe, care după Funck, ar trebui nu numai să nu producă, dar din contra, să vindece pelagra.

7) A. Babeş a arătat că şi mălaiul obişnuit, măcinat la moara cu aburi, conţine la noi în ţară aproape 4°/o grăsimi, tot atît cît şi tărîţa de porumb, deci, după Funck, făina noastră de porumb nu ar trebui să producă pelagra.

8) In America, cînd pelagra era foarte rară, se decortica în mod special porumbul, îndepărtîndu-se embrionul, pe de o parte pentru a avea ulei de porumb, şi pe de alta, pentru ca făina să nu se strice aşa de repede. Ar fi trebuit deci, ca în urma acestui procedeu, pelagra să fie mult mai răspîndită decît în România, unde făina de porumb

este bogată în vitamine. Dimpotrivă, în nordul Statelor Unite, se consuma de mult timp făină degresată, pelagra a fost necunos şi în prezent, ea nu bîntuie endemic, decît în statele din sudul U Americii.

9) Dacă lipsa în vitamină este cauza pelagrei, am avea de a face cu o boală prin defect de alimentare şi acest defect s-a duce printr-o mizerie, o slăbire, o atrofie. Dar pelagra, în semnelor de sărăcie, are încă alte caractere şi alte leziuni, care că aci avem a face cu acţiunea substanţelor iritante şi specifice. singură lipsa unui aliment indispensabil ar produce pelagra, oa puternici şi muncitorii ar contracta boala mai uşor decît cei sl femeile, dar lucrurile sînt contrarii ; în general toată populaţi s-ar hrăni cu acelaşi porumb [exclusiv] sau aproape exclusiv, a pelagră.

10) Dacă singură absenţa vitaminei este cea care produce p ar trebui ca toate bolile cauzate de lipsa de vitamine să pr aproape aceleaşi fenomene, şi totuşi, nimeni nu va confunda p cu beri-beri, sau pelagra cu rahitismul şi scorbutul. Dacă pela combină cîteodată cu scorbutul, aceasta nu vrea să spună că butul este una din manifestaţiile pelagrei, ci dimpotrivă, noi a statat în timpul războiului că în taberele de prizonieri din Ger ruşii, în urma aceluiaşi regim de foame, făceau numai scorb numai romînii, pelagra.

11) Eritemul pelagros, periodicitatea pelagrei, leziunile de tive particulare, manifestările cerebrospinale şi gastrointestina acesfei boli şi tot tabloul clasic şi specific al ei, arată că alătur lipsă, pelagra prezintă simptomele caracteristice, indicînd in active toxice sau poate chiar parazitare.

12) Se ştie de mult timp că schimbarea de regim şi de ameliorează starea pelagroşilor, dar această schimbare este de a vindeca constant şi rapid pelagra, ca de exemplu tratame tărîţa de orez, care vindecă cazurile recente de beri-beri. Fără posibilitatea intervenţiei în producerea pelagrei a unei oarecar de substanţe azotoase (amino-acizi specifici de exemplu), sau ziselor vitamine, trebuie totuşi să îndepărtăm ipoteza că pela este decît o avitaminoză.

13) Din lucrările lui Funck nu reies probe de netăgădu că porumbul neavariat produce pelagra, căci acest autor nu s ocupat să ştie, dacă porumbul întrebuinţat de pelagroşi a f

sau rău şi pe de altă parte în Sicilia, în Irlanda, în Mexic, se consumă mult porumb fără să fie pelagră. Numai de 20 ani, pelagra a apărut în sudul Statelor Unite, pe o scară mai întinsă şi cu o gravitate excepţională (a se vedea lucrarea lui P e r o n c i t o (cel tînăr), în manualul de patologie a lui B o u eh ard).

4. AVARIA PORUMBULUI ÎN RAPORT CU PELAGRA

Porumbul şi mălaiul sînt foarte expuse avariei prin insecte, ciuperci şi microbi. Cu cît un porumb este mai crud şi cu cit este mai umed, cu atît mai uşor se strică şi cu atît conţine mai puţine substanţe nutritive. Avaria porumbului scade valoarea sa nutritivă. N e u s s e r a descris o boală a cailor din America de Sud, *amaisadura* produsă printr-o hrană, cu porumb stricat. Caii care sînt hrăniţi cu porumb sănătos nu fac această boală. Amaisadura se manifestă prin căderea părului, a dinţilor, a copitelor, ameţeli, tristeţe şi crampe.

La noi, porumbul ţăranilor, în afară de faptul că este de calitate inferioară, mucegăieşte adesea crud şi nu se usucă adesea de ajuns.

Am arătat că cu cît porumbul este mai avariat, cu atît se produce mai uşor pelagra. Porumbul importat în 1907 din Argentina a fost mucegăit şi în urma consumării lui cazurile de pelagră s-au înmulţit repede în ţară. Acestor observaţii, li s-au mai adăugat cercetările noastre, care au arătat că cu cît porumbul este mai avariat, cu atît el este mai toxic şi cu atît se pot scoate din el mai multe substanţe toxice. Mai tîrziu, noi am putut să arătăm împreună cu d-na M a n i c a t i d e - V e n e r t, că sîngele pelagroşilor vindecaţi este în stare să oprească intoxicarea animalelor prin diferite toxine extrase din porumbul avariat. Aceste cercetări au fost primele care au stabilit un raport de specificitate între porumbul avariat şi pelagră, într-adevăr, cobaii, iepurii slăbiţi, cu părul căzut, se pot vindeca prin injecţii de acest sînge ; mai mult încă, otrava porumbului amestecată cu sîngele vechilor pelagroşi sau cu al animalelor tratate cu sînge de vechi pelagroşi sau de animale vindecate, împiedică toxicitatea, în timp ce animalele netratate în acest mod mor în urma injecţiilor cu toxină. Animalele mari, tratate cu toxina porumbului, ar putea da un ser activ contra pelagrei. Numai printr-o lipsă de metodă pentru a extrage sistematic din porumbul avariat toxinele specifice, ne vedem împiedicaţii să întrebuinţăm această seroterapie, pe o scară mare în tratamentul pelagrei.

Autori italieni din cei mai autorizaţi în materie de pe
ca A n t o n i n i şi M a r i a n i, au controlat cercetările acest
le-au confirmat arătînd din nou că animalele intoxicate cu
mite produse din porumbul pelagrogen, pot să se vindece prin
pelagroşilor vindecaţi.

Aceste cercetări arată deci că în pelagră intervine o i
caţie prin porumbul avariat, căci porumbul sănătos nu ne-
(decît numai urme) din aceste toxine, aşa încît noi nu am
găsi un raport de specificitate între porumbul sănătos şi pe

Mai trebuie menţionat că avaria porumbului în cazurile
rimentate a fost produsă de către ciuperci, precum şi de
bacili sporulaţi şi de alţi microbi aparţiniînd în parte grupulu

O altă probă a specificităţii raportului între porumbul str
pelagră este aceea a lui V o l p i n o (1910), care a arătat că
groşii sînt foarte sensibili injecţiilor de extract de porumb a
(pelagrogen), care produce o febră tipică şi care poate servi di
ticului bolii. Injecţii repetate ar produce o ameliorare şi
o vindecare a bolii.

O altă probă a specificităţii pelagrei, menţionată deja,
adusă de S o r m a n i, care a arătat că şoarecii albi, hrăn
porumb sănătos selecţionat, nu se îmbolnăvesc dacă sînt
la soare, în timp ce acei hrăniţi cu porumb avariat devin b
şi mor în cîteva săptămîni.

înainte de a primi ca atare diferitele ipoteze toxico- şi in
maidice, să-mi fie îngăduit să revin prin cîteva vorbe asup
riei fotodinamice în pelagră. R a u b i t s c h e k încearcă înain
toate să elimine toate celelalte teorii, dar el nu a putut să gă
că extractele de porumb avariat produc la animale simpto
pelagră. El nu a găsit nici microbi în mămăligă, nici în
pelagroşilor. Noi nu negăm că pînă în prezent nu s-a putut
duce pelagra prin porumbul avariat, întrucît la animalele [de
rienţă] îmbolnăvirea nu îmbracă forma pelagrei ; însă acea
este o dovadă contra toxicităţii substanţelor porumbului
Ceea ce probează relaţia între pelagră şi porumbul avari
este forma pe care o îmbracă boala animalelor, ci posib
de a putea preveni şi de a vindeca această boală, prin serul v
pelagroşi.

R a u b i t s c h e k găseşte că dacă şoarecii albi sînt hrăn
porumb avariat, dar şi cu porumb sănătos, pielea lor devin
sibilă razelor solare ; adică, dacă aceste animale stau în

ritate, ele rămîn sănătoase, dar dacă sînt expuse timp de 5—6 săptămîni la lumină ele se (îmbolnăvesc, devin slabe, prezintă o roşeaţă a urechilor şi a gurii şi mor cu diaree şi crampe. Şoarecii albi hrăniţi altfel nu se îmbolnăvesc şi nu mor chiar dacă sînt expuşi la lumină.

Substanţa sensibilizantă se găseşte în uleiul de porumb şi trece din porumb în alcool, aşa încît porumbul tratat cu alcool nu mai produce această boală. Din aceste experienţe Raubitschek conchide că pelagra este o boală fotodinamică produsă de toxinele ce sînt puse în libertate prin acţiunea razelor solare. Contra acestei concepţii, noi am obiectat cele ce urmează :

1) Pelagra începe rar prin eritem şi se declară iarna, fără arsura soarelui. Eritemul apare de obicei în primăvară şi mulţi pelagroşi afirmă că au fost bolnavi mult timp înaintea apariţiei eritemuluL Pe de altă parte, am observat prizonieri, care nu au fost expuşi soarelui, şi totuşi aveau un eritem pelagros. Publicăm în această lucrare mai bine de 100 de observaţii, în sprijinul afirmaţiei noastre.

Wellman şi Sparks au confirmat aceste fapte.

2) Eritemul se întinde adesea şi la părţile neexpuse luminei solare.

3) Toate animalele albe nu arată această sensibilitate şi omul cu pielea albă nu diferă din acest punct de vedere de cel cu pielea închisă : ţigani, arabi şi chiar negri, care după mai mulţi autori sînt şi ei încercaţi de pelagră.

4) în orice caz, eritemul nu este decît un simptom al pelagrei* Se ştie de mult timp că soarele este în legătură de cauză la efect cu eritemul, dar majoritatea sirrrptomelor nu au nimic de a face cu soarele, căci ele se produc în absenţa razelor solare.

5) Am văzut că porumbul avariat produce în special această sensibilizare a pielii. Dacă Raubitschek a putut să producă acest efect cu porumb ordinar, trebuie să ne întrebăm dacă porumbul întrebuinţat era cu adevărat neavariat, fiindcă noi am insistat de mult timp asupra faptului că nu există o limită precisă între porumbul avariat şi cel neavariat. Sormani a eliminat grăunţele avariate şi numai astfel el a putut să arate că porumbul bun nu produce boala fotodinamică. Experienţa lui Raubitschek nu arată altceva, decît că porumbul stricat în mod special conţine substanţe care produc sub influenţa luminii solare un eritem al părţilor expuse, care totuşi, nu este decît un simptom al pelagrei. Această acţiune se poate întîlni şi în alte boli, deşi în mod mai puţin pronunţat.

Există anumite substanţe colorante solubile în grăsime, cu ca
tere de fluorescentă, care servesc de filtru razelor solare, lăsîn
treacă razele ultraviolete, iritante pentru pielea omului. Se cu
de altfel şi alte boli în care intervin astfel de substanţe foto
mice, cum ar fi boala cailor produsă de sarasin şi eritemul h
estival, în care funcţionează astfel de filtre de lumină ca hemat
firina, substanţă fluorescentă provenind din descompunerea sîn
într-adevăr Umnus afirmă că trebuiesc două substanţe pen
produce pelagra : o substanţă fotodinamică şi o altă substanţă t
a porumbului.

6) Am constatat că la noi nu numai porumbul galben, d
porumbul alb, care nu conţine substanţe colorante fluorescente,
duce pelagra, pe cînd se ştie că din contra, cincantinul, foarte c
şi fluorescent, care se coace repede şi se avariază mal greu, n
aproape deloc pelagrogen, cu toate că conţine o mare cantita
substanţe fluorescente. Pe de altă parte, este adevărat că poru
avariat pelagrogen conţine uleiuri colorate şi fluorescente.

Putem deci să facem abstracţie de teoria lui Raubits
care explică un simptom important al bolii, dar nu însăşi boal
nu a demonstrat că porumbul neavariat ar produce pelagra.

Teoriile asupra rolului pelagrogen al porumbului avaria
împart în două : cea a intoxicaţiei şi cea a infecţiei prin por
avariat.

Lombroso, găsind cîteva ciuperci pe care el le credea
cifice pentru porumbul avariat, extrage din acest porumb un
toxic roşu, provocînd animalelor o boală asemănătoare cu
tismul. Aceste cercetări, cu toate că prea unilaterale, au folo
bază teoriei actuale a toxicozeinei în Italia.

Ceni şi Otto au izolat diferite penicilii şi aspergilii
din porumbul avariat, provocînd cu acestea, boli animalel
afirmă între altele că aceste ciuperci ar avea o acţiune mai
în primăvară, decît în alte anotimpuri.

Autorii italieni moderni : Gozio, Antonini, Volpino,
tarelli, Cărnuri etc. sînt azi partizanii acestei idei şi pr
că diferite ciuperci, prin produsele lor, în acelaşi timp cu o
ficienţă a porumbului care nu este un aliment complet, ar co
cauza pelagrei.

Pe bazele acestor concepţii, lombrosiştii au promulgat î
în Italia, legea pentru combaterea pelagrei, care a dat pînă în p
rezultate bune. O variantă a teoriei toxicomaidice este cea a

toxinelor intestinale. Neusser şi Giaxa au presupus că pelagra ar fi datorită substanţelor toxice ale intestinelor, care s-ar. produce sub influenţa microbilor intestinali din grupa *coli.* Aceşti microbi după unii, ar proveni din porumbul avariat; după alţii, aceşti microbi intestinali ar determina formarea toxinelor porumbului consumat.

Teoria lui Kohlbrugge, a bolilor de fermentaţie, intră în acest cadru. Acest autor a găsit un microb, un bacii sporulat, prost definit pe porumbul avariat, precum şi în intestinul pelagroşilor, microbi ce ar fi responsabilii boalei, formînd o fermentaţie vicioasă, care ar determina autointoxicaţia.

In timp ce Lombroso şi şcoala sa afirmă că nu paraziţii porumbului sau ciupercile mai mult sau mai puţin cunoscute sînt acele care ar provoca pelagra, ci produsele toxice de descompunere ale porumbului, alţi autori afirmă a fi găsit ciuperci chiar în organismul pelagroşilor. Astfel, Di Pietro găseşte cîteva varietăţi de *Peniciîîium* şi Ceni de *Aspergilîus (fumigatus* şi *fluorescens),* nu numai în porumbul avariat, ci şi în organismul pelagroşilor. Noi nu am găsit niciodată astfel de paraziţi în organismul lor.

Tizzoni şi Panichi descriu un oarecare streptobacil *(Streptohacillus pellagrae)* în organele, în lichidul cefalorahidian pe de o parte, şi în porumbul avariat pe de altă parte. Cobaii hrăniţi cu porumb avariat şi infectaţi apoi cu aceşti microbi, s-ar îmbolnăvi cu simptome de pelagră. La congresul din Bergamo am arătat că streptobacilii în cauză nu erau altceva decît streptococi, care se asociază multor boli unde există pierderi de substanţă, prin care ei pătrund.

Este mult timp de cînd am găsit şi noi în flictenele pelagroşilor şi cîteodată la peiagroşii morţi cu paralizie şi cu manie, streptococi mai mult sau mai puţin polimorfi, secundari, cum se găsesc adesea în asociaţii streptococice; aceştia formau chiar embolii în interiorul vaselor mici ale creierului ; totuşi, sîntem departe de a găsi un raport specific între aceşti microbi şi pelagră. Şi autorii italieni care au controlat afirmaţiile lui Tizzoni nu au putut să se convingă de existenţa unui streptococ, ca cel descris de Tizzoni, nici în organismul pelagroşilor şi nici în alte părţi.

In publicaţiile noaistre făcute împreună cu regretatul coleg dr. Vasiliu din Roman, asupra tratamentului pelagrei prin atoxil, ne-am exprimat îndoiala că rezultatele bune obţinute cu o substanţă care are o activitate specifică pentru protozoare şi în particular pentru tripanosome, ar fi un indiciu că pelagra *ar putea fi produsă* de asemeni de *protozoare* foarte mici, cum am găsit în creierul şi

pielea pelagroşilor şi care se asemănă cu cel mai mici corpusc rabici (Negri).

Mai mulţi autori au plecat de la această idee pentru a susţ natura parazitară, protozoară a pelagrei. Astfel, Ranitsc Eisenman crede că boala ar proveni de la anumite păsări (mier care prin intermediarul muştelor ar infecta omul cu tripanosome. nu-şi sprijină ipoteza pe nici o probă.

Mai bine documentat pare să fie distinsul entomologist eng Sambon, care afirmă, bazat şi pe observaţiile noastre, că o mu mică, simulia şi în particular varietăţi ale acestei muşte, ar transm prin înţepăturile lor un protozoar, provocator al pelagrei. In crit noastră, făcută la Academia Romînă, noi am exprimat imediat îndo asupra acestei posibilităţi ; iată îndoielile noastre :

1) Este neîndoielnic că există o strînsă legătură între poru şi pelagră. Deci simulia, neavînd nici un raport cu porumbul, poate intra în etiologia pelagrei.

2) După Sambon, pelagra trebuie să fie în legătură cu ap curgătoare şi cu trestiile pe care simulia îşi depune ouăle, căci nu acolo ea se poate dezvolta. Am găsit totuşi în ţară numero regiuni pelagroase, fără apă curgătoare, fără trestii şi fără simu dar cu multă pelagră.

3) Sambon, pentru a-şi susţine teza, afirmă că în Romînia ar fi găsit un antagonism între malarie şi pelagră, adică acolo u este malarie (ape stagnante), pelagra nu există. Dar Sambon înşală total, căci dimpotrivă pelagra este foarte frecventă în regiu malarice.

4) La noi, oamenii sînt în general foarte puţin înţepaţi de sim şi nu am observat nici un pelagros, care să se fi plîns de vreo î pătură de această muscă. De altfel, eritemul produs de către simu este cu totul diferit de eritemul pelagros.

5) Dezvoltarea simuliei nu coincide cu apariţia pelagrei, simulia are două cicluri de dezvoltare, unul în primăvară, altul toamnă, în vreme ce la noi, eritemul pelagros, în marea majori a cazurilor, nu se produce decît la sfîrşitul primăverii.

6) Nu există nici un raport de frecvenţă între simulie şi pela Adesea simulia lipseşte sau este foarte rară în regiunile u pelagra este foarte frecventă (statele din sudul Americii de Nor

7) S-a constatat prezenţa pelagrei în anumite regiuni ale Romîn în insulele Bermude etc. unde simulia nu există.

8) Unul din noi (A. B a b e ş) a făcut cercetări la Burieneşti, extirpînd carex-ul pe care se dezvoltă larvele de simulia. Un an mai tîrziu s-au declarat puţine cazuri noi de pelagră, dar această micşorare a cazurilor a mai fost observată şi în alţi ani, atunci cînd carex-ul nu a fost extirpat. în anii următori, pelagra făcea din nou ravagii.

9) Am insistat asupra acestui fapt şi anume, că majoritatea bolnavilor sînt pelagroşi înainte de a ieşi la eîmp şi deci înainte de a fi avut posibilitatea să fie înţepaţi de simulie.

10) In sfîrşit, nimeni nu a găsit în corpul simuliei paraziţi susceptibili de a fi transmişi omului prin înţepătură, precum şi nici astfel de paraziţi, la pelagroşi.

Pentru aceste consideraţii nu putem să acceptăm ipoteza lui S a m b o n, şi în urma noastră, pelagrologii cei mai distinşi, italieni, englezi şi arhericani, s-au pronunţat în acelaşi sens.

Există un oarecare raport de specificitate între pelagră şi între anumite preparaţii arsenicale. Este cert că studiul cauzei acestei reacţii, trebuie neapărat să fie urmărit. Observaţia noastră, că atoxilul are un efect mai favorabil asupra pelagroşilor decît alt medicament, nu trebuie interpretat in sensul că pelagra ar fi o boală cu protozoare, căci preparaţiile cu arsenic au un efect şi asupra bolilor generale ale pielii, care nu au nimic de a face cu protozoarele ; pe de altă parte, am constatat că nici posibilitatea de a administra o prea mare cantitate de arsenic prin atoxil nu explică eficacitatea sa, căci alte preparate organice arsenicale, ca salvarsanul şi arsacetinul, care se pot administra de asemeni în doze mari, nu au efect asupra pelagrei, ceea ce indică un raport oarecare de specificitate între pelagră şi atoxil. Este sigur că trebuie continuată studierea cauzei acestei reacţii.

Dar, chiar dacă admitem specificitatea pelagrei pe baze de experienţe ca cele de mai sus, trebuie să admitem atunci că această specificitate se manifestă într-un fel mai puţin regulat şi pronunţat decît în alte bolii specifice. în acest sens, am făcut împreună cu dr. B u ş i l ă o încercare pentru a obţine devierea complementului, întrebuinţînd extracte apoase şi alcoolice din porumbul avariat, din dejecţii şi din organe, din microbii izolaţi de la pelagroşi, sau din porumb ca antigen, şi cu serul pelagroşilor ca anticorp. Rezultatele au fost negative, dar nu trebuie uitat că nu tot porumbul avariat este pelagrogen producînd un sistem specific cu serul pelagroşilor. Cercetările noastre citate asupra porumbului avariat şi sîngelui

vechilor pelagroşi nu reuşesc nici ele întotdeauna, aşa încît treb să spunem că, cu toate că există un raport de specificitate în porumbul avariat şi pelagră, noi nu cunoaştem încă bine condiţi tn care s-ar putea demonstra acest raport

în ultimul timp, am încercat reacţia *fermenţilor defensivi* ai or nismului, în ceea ce priveşte pelagra. Anumite cercetări au f făcute şi publicate înaintea noastră de către dr. N i ţ e s c u. El găse că zeina dă cu serul pelagroşilor o reacţie pozitivă, reacţie pe c nu o dă cu sîngele persoanelor sănătoase, care se hrănesc cu porun Cercetările noastre au dat următoarele rezultate :

1) Peiagroşii dau cu zeina o reacţie cu atît mai pronunţ cu cît pelagra şi mai ales leziunile gastrointestinale sînt mai p nunţate.

2) Această reacţie se produce şi la persoanele nepelagroa hrănite cu porumb şi suferind de leziuni gastrointestinale.

3) Persoanele hrănite cu porumb şi care nu au leziuni gast intestinale, precum şi persoanele care nu se alimentează cu porun dau o reacţie negativă.

în orice caz, rezultatele lui N i ţ e s c u sînt prea puţin pronunţ şi cercetările încă prea puţin numeroase, pentru ca să tragem ele concluzii generale.

Chiar dacă prin cercetări de control s-ar proba că ţesuturile pa terale ar produce un ferment de apărare contra porumbului la p groşi, acest lucru nu ar arăta altceva, decît faptul că intestin pelagroşilor pe care is-a făcut experienţa a devenit permeabil pe anumite substanţe albuminoase ale porumbului şi nu că porum produce pelagra. Trebuie din contra, să presupunem că mai î porumbul a produs pierderi de substanţă în mucoasă, şi că nu într-un al doilea timp zeina intră în ţesutul parenteral. Este si că o dată în intestinul alterat, albumina din oricare porumb, prec şi probabil alte diferite substanţe albuminoase ale alimentelor i în ţesutul parenteral, deşteptînd reacţia lui Abderhalden.

Mai este încă o problemă nerezolvată ; este vorba de a şti d prezenţa albuminei în ţesutul parenteral are sau nu are o acţ nocivă asupra organismului, adăugind poate încă acţiunea sa, a fenomene în pelagră. Această reacţie nu ne arată dacă boala produsă de un proumb sănătos sau de un porumb avariat. Este to de presupus că anumiţi corpi toxici, provenind din porumbul ava ar avea o acţiune mai nocivă asupra ţesuturilor decît zeina, este aşa de puţin toxică, avînd în. vedere că imensa majorita

oamenilor care se hrănesc în tot timpul vieţii cu porumb sînt sănătoşi. Cum cercetările noastre au arătat că reacţia Abderhalden devine pozitivă şi la ţăranii nepelagroşi, dar cu alte boli intestinale care determină pierderi de substanţă chiar neînsemnate, putem să ne întrebăm dacă astfel de leziuni intestinale nu constituie o predispoziţie la pelagră, permiţînd anumitor albumine din porumbul avariat să intre în ţesuturile parenterale, chiar fără a fi transformate de către digestie. Din cele ce am spus pînă acum, reiese că toate teoriile noi asupra pelagrei sînt mai mult sau mai puţin eronate şi că cele care neagă acest fapt stabilit şi anume, că există o legătură necesară între porumb şi pelagră, nu sînt fundamentate.

Chiar teoriile fundamentate pe supoziţia că porumbul perfect sănătos ar fi pelagrogen nu pot fi susţinute, căci am arătat că însăşi porumbul sănătos conţine totdeauna un oarecare număr de grăunţe avariate, care ar trebui eliminate înainte de a declara că s-a experimentat cu porumb pur sănătos. în urma criticii noastre, rămîne deci stabilit:

1) că porumbul avariat este elementul principal în producerea pelagrei. Am adăugat că avaria porumbului poate fi mai mult sau mal puţin mare şi că nu există limită precisă între porumbul zis bun şi porumbul avariat propriu-zis ;

2) că mizeria şi bolile care debilitează, mai ales cele nervoase şi infecţioase, reprezintă predispoziţia cea mai importantă pentru pelagră

3) că există un raport de specificitate între pelagră şi porumbul avariat.

5. PREDISPOZIŢIA PENTRU PELAGRĂ

Am insistat întotdeauna asupra mizeriei şi asupra altor cauze predispozante în pelagră, cum ar fi anemia, convalescenţa lungă după boli infecţioase şi congenitale, guşa, cretinismul, sifilisul, alcoolismul, imalaria, anemia, accidentele, nenorocirile precum şi diversele boli şi convalescenţele lor. Pentru a putea susţine aceste afirmaţii, am luat o anamneză amănunţită a 50 de bolnavi neselecţionaţi şi am stabilit momentele etiologice stabilind în acelaşi timp prin aceasta că majoritatea cazurilor de boală nu au început în primăvară ci cu mult înainte. Din anchetele noastre, chiar şi săracii se hrănesc mai bine la ei acasă, decît atunci cînd lucrează la proprietar, care mai totdeauna le dă mămăligă neagră şi amară, supă de

mazăre înăcrită şi peşte sărat stricat. Pentru anumiţi bolnavi căror le-am putut preciza momentul debutului bolii, conchidem că boal în majoritatea cazurilor nu începe primăvara şi că ea este pre cedată prin cauzele predispozante menţionate mai sus.

7. NOŢIUNI STATISTICE

în România statistica ne dă următoarele cifre :

în	1888	erau	10 000	pelagroşi
„	1892	„	16 500	
„	1893	„	7 000	
„	1894	„	6 600	
„	1895	„	7 500	
„	1896	„	13 000	
„	1897	„	19 100	
„	1898	„	21800	
	1899	„	32 200	
„	1910	.,	53 000	
„	1912	„	45 540	

în Italia erau în :

în	1879	97 000	pelagroşi
„	1881	104 064	
„	1899	72 608	
„	1905	55 000	
„	1910	33 869	

1) Adică în timp ce în Italia a diminuat rapid în urma măsuril şi a legilor speciale, la noi dimpotrivă, numărul pelagroşilor mărit într-una şi abia în ultimii ani înaintea războiului mondial, arată o oarecare tendinţă la descreştere sau mai degrabă după ac război, tendinţa devine vădită.

Mortalitatea atinge în România, ca şi în Italia, aproape 5°/o. Mar mortalitate a pelagroşilor în sud-estul Americii se explică poate p aceea că boala nu s-a întins şi nu s-a agravat decît în ultimii 10 a încît medicii nu cunoşteau simptomatologia atît de bine. Astfel, e probabil ca numărul de pelagroşi din Statele Unite să fie mai m decît cel dat de medici, în urma procentajului morţilor.

2) Bolnavii din România sînt împărţiţi mai ales în 7—12 jude în majoritate în Moldova, unde există o grupă de 4 judeţe mai a Roman, unde mai mult de 20‰ din locuitori suferă de această boa în judeţele Tutova, Tecuci, Covurlui, Dorohoi şi Botoşani este

asemeni multă pelagră, mai mult de l°/o din locuitori. In ultimul timp Muntenia face concurenţă Moldovei şi judeţele Ilfov şi Dîmboviţa sînt foarte atinse. Judeţe pînă acum aproape indemne, ca Gorj, Mehedinţi, Vlaşca, suferă de pelagră, în timp ce Prahova, care pînă în 1896 era un focar de pelagroşi, nu mai figurează de mult printre judeţele cele mai încercate. In 1912, judeţul Roman arăta o scădere vădită a cazurilor,

3) Femeile sînt mai atinse de boală decît bărbaţii, mal ales între 20 şi 50 de ani. Sînt de două ori mai multe femei pelagroase decît bărbaţi, probabil prin faptul că sistemul nervos, circulator şi pielea lor este mai sensibilă şi în plus ele lucrează mai mult, se hrănesc prost şi nu se pot menaja în timpul sarcinii şi al alăptării.

4) In oraşele mari boala este rară: Un orăşean pentru 50 de ţărani pelagroşi.

8. PROFILAXIA PELAGREI

Autorii cei mai distinşi au constatat că pelagra nu se manifestă ca o boală populară decît acolo unde ţăranul se hrăneşte cu porumb de calitate proastă în cantitate insuficientă. Pelagra, ca boală a poporului, este întotdeauna tovarăşa mizeriei, cu toate că oamenii înstăriţi sînt şi ei atinşi,. dacă se hrănesc tot aşa de prost ca şi cei săraci.

Unde începe mizeria? Acolo unde ţăranul nu este în stare să stabilească echilibrul între substanţele pierdute şi alimentaţie. în harta demonstrativă a judeţului Roman, se vede bine raportul între pelagră, mizerie şi alte boli. Ţăranul trebuie să consume în fiecare zi 130 g albiţmine, 34 g grăsimi şi 430 g hidrate de carbon pentru a restabili echilibrul său. Dar la noi el nu consumă decît 56—70 g albumine, 45—60 g grăsimi şi 550—700 g hidrate de carbon. Adică ţăranul sărac nu mănîncă decît jumătatea alimentaţiei albuminoase care i-ar trebui pentru menţinerea forţelor. Aproape în toate celelalte ţări, ţăranul primeşte cantitatea necesară de albumine.

Dacă s-ar hrăni cu porumb bun în loc de porumb prost, în loc de 60 g albumină el ar consuma mai mult de 100 g, adică aproape cantitatea necesară, căci porumbul cincantin şi cel de Canada precum şi porumbul romînesc bun au 9—12% substanţe azotoase în timp ce porumbul romînesc ordinar nu are decît 6—4% albumine. Se

vede deci că ţăranul romîn care se hrăneşte în mare parte cu porur
trăieşte în mizerie, suferă de foame mîncînd porumb ordinar,
preparat sau avariat, în timp ce el s-ar alimenta destul de bine
aceeaşi cantitate de porumb cincantin.

S-a arătat în mod vădit în toate ţările şi la noi în judeţul Il
de exemplu, că acolo unde ţăranul mănîncă cu porumb şi alte
mente în cantitate convenabilă, pelagra nu există. Toate satele u
sînt vaci, unde se mănîncă pîine, fructe, legume verzi sau brînză, pela
face puţine victime- De exemplu, la Jilava pelagra nu există, în timp
ea se găseşte în comunele vecine, unde se mănîncă porumb. Ace
fapte erau bine stabilite înaintea apariţiei teoriei vitaminelor ş
aminoacizilor specifici. Dar, cu toate acestea, o schimbare în re
în sensul indicat, este departe de a împiedica pelagra. Acest fap
fost demonstrat la Burieneşti, una din comunele cele mai lov
unde prof. Manolescu a creat bucătării, brutării, cultură
fructe şi legume. Dar el nu a obţinut prin aceasta, decît o amelio
trecătoare. Trebuie remarcat că în regiunile unde trec căile fe
numărul pelagroşilor se reduce mult. Posturile interminabile sîn
noi o calamitate. în timp ce ţăranul înstărit nu posteşte decît ju
tatea anului sau chiar mai puţin, ţăranul sărac posteşte 5/6 din
pentru că nu poate face altfel. Dacă ar avea măcar în timpul
tului o mai mare cantitate de fasole sau alte leguminoase, el
putea hrăni, dar cum nu cultivă aproape nimic în grădina sa, e
mănîncă în acest timp decît 40 g albumine, 19 g grăsimi şi 3
hidrate de carbon, ceea ce arată că el este supus unul regim
foame şi consumă mai puţin decît croitoresele sărace din Lo
care sînt considerate ca tipul alimentaţiei insuficiente.

Dacă considerăm în acelaşi timp că porumbul este alimentul
mai ieftin, astfel încît cu 50 de bani se primeşte o cantitate d
de porumb, cu o valoare nutritivă dublă decît grîul de exemplu
o valoare nutritivă triplă ca cea a cartofului, putem încă mai
aprecia marea mizerie a ţăranilor romîni. Cum am putea con
foametea, cerînd ţăranului complet lipsit de mijloace să se
nească cu un aliment care l-ar costa dublu cît porumbul ?

Am arătat prin experienţele noastre, că într-adevăr, poru
avariat conţine substanţe nocive sănătăţii. Trebuie să remarcăm t
că nu s-au găsit substanţe de o toxicitate mai pronunţată, dec
porumbul foarte avariat şi care nu serveşte decît în mod e
ţional hranei ţăranului. Dar şi acest porumb este mîncat fără i

verriente de animalele domestice. Este deci evident că afirmaţiile lui Lombroso asupra toxicităţii porumbului avariat sînt exagerate.

Aceste substanţe nu coincid eu cele găsite de către Lombroso, dar acesta din urmă le-a găsit amestecate cu alte substanţe nespecifice. Aceste substanţe sînt cu atît mai toxice, cu cît porumbul este mai avariat prin mucegai şi prin microbi de putrefacţie şi de fermentaţie.

Totuşi, nici unul din aceşti microbi găsiţi pînă în prezent nu este caracteristic pelagrei ; diferiţi microbi vegetează pe porumb, producînd toxine. Mălaiul astfel avariat produce asemenea substanţe dacă nu este uscat, aerat şi răcorit. Am arătat că animalele sînt cu atît mai sensibile la aceste substanţe, cu cît sînt mai slabe şi ţinute nemîncate. Trebuie totuşi ştiut că anumite animale nu suportă nici chiar o alimentaţie cu porumb sănătos, ca de pildă cobaii, iepurii şi ciîinii, care se îmbolnăvesc în urma unei alimentaţii excesive cu porumb.

în afara predispoziţiei patologice, predispoziţia necesară pentru boală este o alimentaţie insuficientă. Astfel, ţăranii săraci, tocmai prin faptul că mănînceă porumb crud sau avariat, nu se hrănesc suficient şi se intoxică în acelaşi timp.

Am arătat prin» experienţele de mai sus, că porumbul sănătos selecţionat nu produce boala la oameni. La noi, în regiunile unde se mănînceă porumb sănătos, în Sicilia, în Irlanda, în Brazilia, în Mexic, unde se consumă mult porumb şi în anumite locuri chiar aproape în mod exclusiv, nu există pelagră.

Diferenţa între modul cum este tratat porumbul la noi şi în ţările menţionate este mare, căci, în Irlanda, Mexic etc, întîi nu se recoltează porumbul decît foarte copt, al doilea, se usucă în cuptoare speciale şi al treilea, se aeriseşte cu aparate speciale.

Mai întîi, trebuie să luăm măsuri pentru a întări rezistenţa ţăranului, reducîndu-i morbiditatea şi dîndu-i măcar minimum de alimentaţie absolut necesară pentru menţinerea forţelor.

Pentru a ameliora această stare de lucruri disperată, trebuie ca statul să ia măsuri exemplare. Trebuie împiedicată exploatarea ţăranului de către moşieri, trebuie sever pedepsiţi acei care distribuie sau vînd porumb stricat, care nu conţine înainte de toate destule substanţe hrănitoare (4% albumine, în loc de 12%). Trebuiesc revizuite legile agrare... Foametea, inadmisibilă într-un stat bine organizat, *este la noi o stare de lucruri constantă.* Să sperăm că o nouă

legislaţie agrară va avea un efect salutar asupra înstăririi ţăranul
înlăturînd dezastrele produse de pelagră.

Măsurile pe care le-am recomandat împreună cu dr. Sion
fost probabil folosite pentru elaborarea legii italiene din 1902,
combaterea pelagrei.

a) Trebuie, în primul rînd, să se asigure condiţii pentru
cultura porumbului să fie bună şi să se împiedice consumarea por
bului stricat. Acesta este scopul măsurilor celor mai importante
lupta contra pelagrei; el va fi atins prin modificarea raţional
legilor agricole. Măsura cea mai salutară va fi să se dea mai m
pămînt ţăranilor, ca ei să poată lucra în pace propriul lor te
Se ştie că pînă în prezent, legile au fost îndreptate contra ţăranu
căci de-abia după ce porumbul proprietarului răsărea, ţăranul
era obligat să lucreze tot timpul pentru proprietar, putea să se
dească să-şi are propriul său teren, adică, de obicei, cu 2 luni
tîrziu decît ar trebui s-o facă. Din această cauză, porumbul său
se cocea şi nu se mai putea usca în lunile marilor călduri.
genere, la noi porumbul se seamănă prea tîrziu, deoarece nu-i
rîndul decît după însămînţarea altor graminee, fiindcă legea ag
nu este strict aplicată, şi chiar dacă se aplică ea nu protej
suficient pe ţăran împotriva exploatării proprietarului sau a
daşului. Ar trebui ca această lege să fie modificată....

b) Mai mult decît atît, statul ar trebui să se intereseze ca ţă
să înveţe să cultive porumbul în mod mai raţional şi să nu se
pe înălţimi decît varietăţile care ajung destul de repede la coa
Această operă ar putea să se obţină în parte, prin intermediul i
tutorilor şi al preoţilor, care, în timpul studiilor lor, ar trebui
asimileze cunoştiinţe solide de agricultură. Ţăranii ar trebui inst
cum să cultive legume, să sădească şi să îngrijească pomii fruct
care aproape că nu se mai cultivă la noi în ţară.

c) în afară de aceasta, *ar trebui create în fiecare judeţ*
siuni independente de control în ceea ce priveşte morile, mo
cultura porumbului şi alimentaţia populaţiei cu porumb, care ar
nala ministerului toate infracţiunile şi toate abuzurile comise
autorităţi, proprietari, arendaşi şi ţărani. Paralel cu această co
ar trebuie să lucreze şi o *ligă antipelagroasă,* susţinută de gu

d) Statul ar trebui să stabilească prin intermediul specialiş
care sînt varietăţile de porumb care se coc mai bine în dive
regiuni ale ţării, pentru a sfătui, şi la nevoie a impune în f
localitate, cultura şi calitatea care prezintă toată garanţia că

coace. Ar trebui să se stabilească bine, dacă sterilizarea porumbului, aşa cum se face în America, sau extracţia germenului pentru prepararea uleiului de porumb, sînt realmente folositoare, şi dacă, în acest caz, acestea nu ar putea fi introduse şi la noi... Pe de altă parte ar trebui să se stabilească în mod ştiinţific, dacă întrebuinţarea făinii de porumb cu scoarţă cu tot este cu adevărat un mijloc eficace contra pelagrei, aşa după cum afirmă unii autori englezi bazaţi pe anumite analogii ale pelagrei cu avitaminozele.

e) Crearea brutăriilor rurale şi a supelor populare s-ar recomanda de asemeni ; după părerea guvernului italian, acestea sînt cel mai bun mijloc pentru combaterea pelagrei. La noi, organizarea acestor instituţii în regiunile pelagroase fiind întreruptă, nu a dat rezultatele aşteptate.

Şi noi împărtăşim părerea că individul care nu consumă porumb nu poate deveni pelagros, şi că cel mai adesea, dacă pelagrosul la începutul bolii nu consumă porumb, el se poate vindeca mai repede de boală (vezi pelagra din Bucureşti).

Noi nu negăm că aceste instituţii ar fi în stare să combată pelagra, dar noi ne îndoim de posibilitatea execuţiei lor, dat fiind că la noi pelagra este foarte răspîndită, în timp ce caritatea publică şi grija statului pentru pelagroşi sînt puţin dezvoltate.

Dr. Neagoe ne-a arătat că instalarea brutăriilor sistematice ar fi destul de scumpă, dar cu toate acestea, Italia a ajuns să o facă în toate regiunile. Regretatul dr. Vasiliu din Roman a recomandat o pîine integrală, preparată direct cu porumb muiat, dar chiar şi aceasta este mai scumpă decît mămăliga şi eficacitatea sa nu este încă dovedită.

In ultimul timp, preţul porumbului a fost ridicat aşa de mult, încît el ajunge pe cel al griului ; acum, ne-am putea gîndi serios la înlocuirea prin grîu, cel puţin a porumbului în regiunile cele mai pelagroase.

Statul ar trebui să ia iniţiativa creării în regiunile încercate a *supelor populare,* unde s-ar putea procura măcar o bună supă cu legume şi carne, lucru care ar costa puţin şi care ar combate cu succes pelagra. Primii care ar profita ar fi pelagroşii, precum şi membrii familiei lor, care ar evita contractarea bolii. Ar trebui ca instituţiile mai sus indicate să realizeze aceste puncte, precum şi să creeze cuptoare pentru uscarea porumbului. Comisiunile de pelagră şi ale ligii vor face propuneri în acest sens.

g) Cuptoarele care servesc uscării porumbului şi care în It înaintea introducerii brutăriilor rurale şi a supelor populare, au reale servicii, ar trebui să fie făcute la noi, mai ales în regi unde toamna este ploioasă. Mai ales hangarele ar trebui să fie truite sistematic şi bine ventilate, oprindu-se îngrămădirea po bului pentru a nu fi expus fermentaţiei şi mucegăirii. Trebuie venit pentru ca statul să interzică în modul cel mai riguros com cu porumbul avariat. Această problemă este foarte serioasă şi m toată atenţia noastră. Atît în Italia, cît şi în România, se înt ca moşierii şi mai ales arendaşii să dea iarna ţăranilor poru stricat pe care nu l-au putut vinde, în contul muncii pe care ţă o vor face în vara următoare.

în urma insistenţelor noastre, s-au introdus în lege m serioase împotriva acestui inconvenient, dar pînă azi, măsuri rămas literă moartă.

h) Mai ales în comunele atinse va trebui să se instituias urgenţă un agent sanitar sub supravegherea medicului, pen stabili numărul real de pelagroşi şi pentru a veghea asupra l ţăranilor. Dar, în primul rînd, noi insistăm ca fiecare famil ţăran să primească de ajuns pămînt, pentru ca produsele sa satisfacă nevoile vieţii şi a tuturor altor cheltuieli, ca impozitul stat, comună şi altele, şi să fie emancipat de dependenţa sa fa proprietar.

în România, avem o lege asupra vînzării proprietăţilor st care prevede că această vînzare nu se poate face decît ţăra Totuşi, se întîmplă adesea ca aceste proprietăţi să fie vîndu bloc altor persoane, în timp ce numeroşi ţărani nu au decît o palmă de pămînt. *Trebuie să se vîndă pămînt ţăranilor, dar trebuit să se adauge în noua lege: mai ales în regiunile de pelagră în condiţii cu totul speciale,* la preţul cel mai jos, f se ceară imediat, ci numai după 1—2 ani plata ratelor şi să nu pe cumpărător să plătească preţul într-un timp prea scurt. St trebui să lupte contra acestor nenorocite circumstanţe, care locuitorii de la ţară să nu aibă linişte, ei fiind mereu îndatora de moşieri, din care cauză sînt exploataţi în mod inuman.

j) Ar trebui ca statul să insiste asupra necesităţii asi atît a recoltelor cît şi a animalelor de muncă.

k) în sfîrşit, statul ar trebui să vegheze pentru ca, pe înfrumuseţarea oraşelor..., să facă ceva şi pentru ridicarea i a satelor. Mai ales în şcolile rurale ar trebui să se dea o ma

atenţie igienei, culturii pămîntului, a porumbului, pomilor fructiferi şi legumelor. Din moment ce statul va fi convins de importanţa acestor măsuri şi va fi decis să le aplice cu energie, nu mai încape îndoială că generaţiile viitoare vor scăpa de pelagră,

9. TRATAMENTUL PELAGREI

O mare parte a dispoziţiilor preventive aplicate în regiunile pelagroase vor contribui la vindecarea pelagrei.

Dar, pentru aceasta, nu este necesar ca numai situaţia economică a ţăranului să se amelioreze, ci mai trebuie ca acesta din urmă să-şi schimbe hrana şi felul de viaţă. Din acest punct de vedere, ţăranul este foarte conservator şi va trebui mult timp pentru ca el să accepte principiile unui nou gen de viaţă mai bun şi mai igienic. Pînă atunci nu ne este permis să stăm inactivi, ci trebuie să căutăm pe altă cale, mijloace terapeutice. Funck recomandă o alimentaţie bogată în vitamine, dar noi am arătat că teoria vitaminelor nu este încă bine stabilită şi nu este aplicabilă pelagrei. Cu toate acestea se ştie de mult, că o alimentaţie variată, în care intră laptele, ouăle, brînza, carnea, fructele, legumele proaspete, cartofii, previne şi vindecă adesea pelagra. De altfel, am găsit că preparaţiile organice de arsenic şi în special atoxilul au o acţiune foarte favorabilă în această boală.

Am găsit şi am preparat seruri specifice care au fost recomandate pentru tratamentul pelagroşilor. Am preparat de asemeni un serovaccin prin amestecul toxinelor maidice cu serul antipelagros, care părea să aibă o acţiune reală (vezi *Die Pellagra* 1901). Din nenorocire, greutăţile de a obţine în mod curent toxina specifică ne-au împiedicat să urmărim aceste încercări. Uneile medicamente, împiedieînd fermentaţia vicioasă gastrointestinală (printre care anumite ape minerale), ar contribui de asemenea la tratamentul bolii. Dar, în primul rînd măsurile generale, tratate pe larg în această monografie, sînt acele care ar avea un efect mai bun pentru dispariţia definitivă a pelagrei de pe teritoriul Romîniei ; dintre ele, insistăm mai ales asupra excluderii porumbului avariat din alimentaţia ţăranului, şi dacă ar fi posibil, chiar şi pe cea a porumbului zis sănătos, precum şi o ameliorare a situaţiei economice a ţăranului, o emancipare a sa de sub tutela proprietarului şi a arendaşului prin împărţirea şi vinderea marilor proprietăţi, ţăranilor.

Sperăm să îi atins ţelul acestei lucrări, care a fost de a şte din cîmpul cercetărilor pelagrei, printr-o critică serioasă, at ipoteze lansate cu uşurinţă, credinţe, tradiţii şi teorii nejustific şi de a le înlocui prin cîteva fapte bine demonstrate, prin numero observaţii şi experienţe.

Rezultă deci, că raportul bolii cu porumbul şi mai ales cu avariat a fost bine stabilit, căci sensibilizarea organismului, cr prin această alimentaţie, a fost pusă în aîară de îndoială, iar i baţia bolii, durata sensibilizării, simptomele debutului, au îost cizate. Sensibilitatea vîrstei, a sexului, a diieritelor forme nedes pînă în prezent, au fost precizate, precum şi predispoziţiile determină manifestările bolii.

Tratamentele medicamentoase şi înainte de toate măs generale indicate, pentru combaterea pelagrei ca boală social specială a ţăranului, au fost studiate pe o scară largă şi au ajun rezultate remarcabile.

, Departe de a ignora insuficienţele acestei lucrări, mai ale ceea ce priveşte ultimele statistici, precum şi unele din pl noastre care nu au putut să fie prea îngrijite sau reînnoite, din condiţiilor nefavorabile în care ne găsim după război, nu ne decît să ne adresăm indulgenţei cititorului.

PREVENIREA ŞI COMBATEREA MENINGITEI CEREBROSPINALE

Meningitele aparţin boalelor celor mai comune, celor mai grave, celor mai dureroase şi celor mai penibile pentru cei dimprejurul bolnavilor şi celor mai puţin accesibile intervenţiei medicilor.

întotdeauna, dar mai cu seamă iarna şi spre primăvairă, se îmbolnăvesc, cînd cîte o persoană, cînd grupe de 'oameni, cînd copii, cînd oameni tineri, soldaţi etc, de această boală. Mai cu seamă în grupe de oameni, în cazarme, în pensionate şi fabrici, se ivesc adevărate epidemii de meningită, producînd o mare mortalitate. O singură epidemie, în Prusia, mai cu seamă printre soldaţi, a produs 3000 de îmbolnăviri cu 2000 cazuri mortale. în anume epoci, boala se răspîndeşte în mai multe ţări, aşa în anul 1805, în Europa întreagă şi trecînd oceanul, şi în America. După mai mulţi ani în linişte, se observă tot mereu noi erupţiuni de epidemie în diferite puncte ale globului. Cele mai mari epidemii au fost acelea din anii 1854—1875, care s-au întins peste toată Europa, apoi cea din iarna şi primăvara anului 1905 în Silezia, în anii 1910—1911 în Franţa etc.

în prezent deci, nu există o adevărată epidemie, totuşi numărul cazurilor izolate este destul de mare, şi creşte necontenit. Ea se constată şi prin focare mici în cazărmi, fabrici, şcoli şi alte aglomeraţiuni de oameni. Cu toate acestea, meningita de obicei nu este propriu-zis o boală de familii sau de aglomeraţiuni ca alte boale epidemice, găsindu-se de obicei într-o familie, un singur caz.

Cauzele boalei sînt anume microbi. Astfel, de mult s-a constatat că bacilul tuberculozei intrînd în sînge, se localizează şi pe meninge şi am putut constata că bacilul din cauza sensibilităţii prea mari a meningelui, deşi produce leziuni în cele mai multe organe, nu sq

manifestă de obicei decît prin localizarea pe meninge, adică meningită tuberculoasă. Există şi meningite care se asociază pneumoniile, gripa, septicemiile etc, fiind cauzate de microbii ace boale.

Afară de aceste meningite secundare, există însă şi forme mitive, despre care se credea că sînt de asemenea produse microbi banali, pînă cînd Weichselbaum, în anul 1887, a de perit în aceste forme un microb particular, semănînd mult cu g cocul, microbul blenoragiei. Deosebirea între cei doi microbi est gonococul creşte numai pe medii care conţin ser de om proaspăt, meningococul creşte bine şi pe medii cu ser fiert şi formolizat anume alte medii (geloza T) adică pe geloză preparată cu pep Chapoteaut şi cu glucoza, şi pe bulion preparat cu peptonă din st de porc.

La început microbul e greu de cultivat şi nu trăieşte decît două, afară de corpul omenesc, însă din ce în ce se adaptează la medii şi devine mai rezistent. Microbul fermentează diferite zah în mod particular fermentează geloza şi maltoza, însă nu descon celelalte zaharuri, pe cînd gonococul fermentează geloza, însă fermentează maltoza, aşa încît această particularitate se poate buinţa pentru diagnosticul microbului. în însămînţările consec şi cu anume precauţiuni, poate fi păstrat şi mai multe luni. Mic e foarte toxic Numai cantităţi mai mari de microbi morţi, inj în peritoneul cobailor tineri, omoară aceste animale. Cocii, cul cu sînge de animale, îşi măresc toxicitatea pentru aceste animale că spre exemplu 0,00002 cc pe injecţie în peritoneul şoarecilor o aceste animale.

Mijlocul cel mai bun pentru a diagnostica şi izola meningo este proba de specificitate. însă mijlocul atît de sigur pentru microbi, aglutinarea, este mai puţin sigur la acest microb, căc diferite varietăţi de meningococi, printre care de multe ori, serul provenind din aceeaşi varietate, aglutinează microbul o Astfel, dacă încercăm serul cu o altă varietate, nu căpătăm un r pozitiv. Sînt două feluri de microbi A şi B, care slnt cei mai fre şi. care aglutinează bine, şi chiar serul A aglutinează pînă la u oarecare şi microbul B. Mai bine va fi să avem un ser am A+B, pe care îl încercăm pe un anume microb, sau pe o c amestecată A+B, sau pentru a încerca dacă un ser provine de coc de meningită cerebrospinală.

Dar chiar procedînd astfel vom avea insuccese, căci sînt seruri de meningită cerebrospinală care nu aglutinează sau care la un moment dat îşi pierd cu totul proprietatea aglutinantă, cu toate că persoanele bolnave conţin meningococi virulenţi. Cu alte cuvinte nu există în meningita cerebroispinală un paralelism între Virulenţă, acţiune imunizantă şi aglutinare.

Cu atît mai sigură este proba lui Bordet-Gengou aplicată la această boală. Antigenul, microbul şi anticorpul (din sîngele bolnavului sau al unui animal imunizat), formează un sistem care se manifestă chiar cu o mare diluţie de ser. Mai cu seamă tulpinile A şi B produc anticorpuri abundente, care se manifestă încă într-o diluţiune de 1 : 2000.

Durata incubaţiei boalei este scurtă, 2—4 zile. Boala se manifestă apoi în mod foarte variat; sînt forme care nu durează decît cîteva ore sau zile şi isînt totdeauna mortale. Acestea sînt formele cele mai caracteristice ; un copil sau un tînăr în deplină sănătate, cade jos cu un ţipăt, îşi pierde cunoştinţa şi moare cu crampe şi slăbiciunea inimii, cu febră şi cu înţepenirea cefii.

In cazurile cele mai frecvente, care durează mai multe zile sau săptămîni, boala începe cu durere mare de cap şi ce&fă, febră mare, cu frisoane neregulate, febră remitentă sau intermitentă.

Musculatura cefii şi cea dorsală sînt contractate, asemenea există o demiflexiune a genunchiului şi coapsei (simptomele lui Kernig). Mai constatări ameţeli, sensibilitate exagerată, crampe paralizii, exagerarea reflexelor, o mare slăbire, comă, poliurie etc. Mai fîrziu se dezvoltă o hidrocefalie internă cu inflamaţiune ependimară, somnolenţă, exanteme, herpes, mutism, orbire.

Sînt şi forme cronice, cu abcese cerebrale şi altele în care se dezvoltă o hidrocefalie internă cronică cu simptome mai puţin caracteristice, în toate cazurile, puncţiunea lombară, adică scoaterea de lichid din canalul rahidian în regiunea şalelor care aduce o uşurare trecătoare a simptomelor şi injecţiuni abundente de ser antimeningococic în acest canal, sînt astăzi metodele cele mai sigure pentru vindecarea boalei.

Cu lichidul scos, fie tulbure sau aproape clar, se poate face diagnosticul aproape sigur al boalei, căci în acest lichid se găsesc meningococii închişi în celule sau liberi. Coloraţiunea şi aspectul lor, sediul lor intracelular, sînt cu totul caracteristice, însă chiar dacă nu se găsesc aceşti microbi, de multe ori cultura pe mediile menţionate dă un rezultat pozitiv. Nu arareori, există în lichidul purulent o canti-

late de alţi microbi asociaţi care îngreunează găsirea meningococi
tn atare cazuri, am găsit o altă metodă de diagnosticare, adică sc
terea prin biopsie a unei bucăţele mici de piele eritematoasă, unde
constatat microbul pur, la limita între epiderm şi derm.

Cercetările noastre minuţioase au constatat că într-o serie
meningite tuberculoase, pneumonice, streptococice, se găsesc pe lî
microbii respectivi şi meningococi. Astfel am găsit aceşti microb
în unele cazuri de hemoragii meningiene şi chiar la meningite t
matice.

De obicei, constatarea microbului în lichidul cerebrospinal
uşor, mai cu seamă dacă lichidul e purulent sau tulbure. Şi micr
care nu sînt aglutinaţi pot fi meningococi. Sînt însă anume mic
care seamănă cu meningococii, dar care sînt uşor de exclus. *D
coccus crassus,* prin culturile abundente mucoase, prin coloraţia
Gram, prin creşterea la temperatură joasă, prin fermentaţiunea tut
zaharilor, *Micrococcus cataralis,* prin creşterea pe geloză şi
lipsa de fermentaţiune a zaharurilor, *Dipîococcus flavus,* prin culo
galbenă a culturilor, *Dipîococcus mucosus* creşte de asemenea
temperatura camerei sub forma de mase mucoase.

Afară de meninge, microbul se găseşte în faringe, în retrofa
şi în cavităţile comunicînd cu cele nazale: *anghina retronasalis.*

Este de cea mai mare importanţă a se constata această ret
ringită produsă de meningococi, căci este neîndoios că această
faringită întinzîndu-se pe meninge, probabil pe calea limfatică
şi pe cea sanguină, poate să producă meningită cerebrospinal
persoanele atinse de această boală.

Astfel, această faringită trebuie combătută mai cu seamă p
ca să nu se întindă microbul la alte persoane şi să producă o epid
de meningită. Chestiunea acestei răspîndiri prezintă însă multe p
obscure. Deşi se găsesc în jurul cazurilor de meningită multe per
în fiecare casă la care se găsesc meningococi în faringe şi în
aceşti meningococi de multe ori nu sînt aglutinaţi prin serul an
ningococic, nici nu sînt patogeni.

Se găsesc însă printre ele şi cazuri cu microbi ce sînt aglu
şi virulenţi. Aşa se vede că menlngococii sînt destul de frecven
la oameni sănătoşi, care n-au fost în contact cu bolnavi, însă au
sînt unanimi pentru a constata că aceşti coci sînt aproape întotd
nevirulenţi şi nu arată raporturi specifice cu serul antimeningo
preparat cu meningococi activi, pe cînd persoanele care se găse

contact cu bolnavi de meningită, au de multe ori în faringele lor, meningococi virulenţi.

Se pune întrebarea dacă aceste tulpini neactive nu sînt decît varietăţi, care în anume cazuri pot trece în forme active şi virulente.

Este de remarcat că medicii, infirmierii şi membrii familiei care îngrijesc pe bolnavi, deşi devin purtători de microbi numai foarte rar sînt infectaţi, ceea ce ar fi un indice că această faringită sau numai prezenţa unui meningococ în faringe, nu sînt atît de periculoase pe cît s-a crezut, şi cazurile bine constatate, în care un purtător de meningococi în faringe să se fi îmbolnăvit de meningită sînt foarte rare. Poate că infecţiunea nu se produce direct în faringe ci prin intermediul altor factori. în tot cazul există o predispoziţie pentru boală sub forma de iritaţiuni sau boalle ale faringedui şi ale nasului. După trecerea boalei, microbul virulent se găseşte încă cîteva săptămîni în faringe şi în nas.

Deci chestiunea purtătorilor de meningococi nu este încă rezolvată.

Purtătorii sînt puţini periculoşi pentru oamenii sănătoşi, căci meningococul lor de regulă e mult atenuat şi de obicei nu se poate dovedi că boala s-a luat de la purtători, aceasta este chiar cu atît mai puţin probabil, cu cît meningococii purtătorilor aparţin de obicei raselor atenuate şi chiar inofensive şi care nu se pot transforma în tulpini virulente. Epidemia se poate explica astfell, că microbii trec de la un individ la altul, neproducînd însă la cei mai mulţi indivizi nici o îmbolnăvire sau numai un uşor catar nazofaringean şi că numai la unii indivizi predispuşi şi la care s-au transmis meningococi virulenţi, aceşti microbi pătrund în sînge şi produc boala.

Această pătrundere în sînge poate fi în legătură cu gravitatea boalei, deci cu virulenţa mai mare a microbilor. Am găsit într-adevăr atare forme foarte grave, hemoragice, în care microbul se depune în piele şi de aici invadează sîngele, produce hemoragii cutanate şi infecţiunea generali ă.

Putem zice că meningococul este un microb care deşi este legat de corpul omului bolnav, totuşi este foarte răspîndit şi la omul sănătos, întocmai ca pneumococul şi că produce boala numai dacă e vorba de o varietate activă (A sau B), patogenă, şi anume la oameni predispuşi, la copii cu dispoziţiune limfatică şi iritabilitate a gîtului lor, şi la oameni tineri (soldaţi mai cu seamă) expuşi la mari oboseli.

Meningococuil se găseşte la bolnavi de meningită şi în diferite colecţiuni purulente 'în septicemii, în otite (chiar fără meningită), în

epididimite, în conjunctivite, în bronşite care însoţesc meningitele în urma meningitelor după parotidite. Măsurile luate mai înain pentru a preveni boala, izolarea purtătorilor şi examenul periodic faringelui şi nasului lor, pentru a constata cînd nu mai conţin m ningococi, este foarte greu de executat şi nu dă rezultat sigur, că microbii de multe ori dispar şi reapar în faringe, asemenea şi aglu nabilitatea lor. Se dezinfectează rufăria de pat, batistele, tacîmuri păturile etc. Se atrage atenţiunea publicului ca să se păzească contactul celor ce au trecut prin boală şi a celor care au fost contact cu bolnavii.

în fine s-a întrebuinţat la purtători insuflări în nas, pentru omorî microbii.

însă toate aceste măsuri nu au avut efectul aşteptat; numai du ce s-a stabilit posibilitatea de a vindeca boala prin seroterapie, n ningita se poate combate cu succes. Kolle şi Wassermann încercat să producă un ser antimeningococic, tratînd cai cu injecţi de meningococi vii sau omorîţi în feluîl tratamentului antidifteric au avut oarecare rezultate încurajatoare.

Nu se ştie dacă meningococul este toxic numai prin toxin legate de substanţa care constituie corpul microbului sau d microbul secretă toxine. Cum numai microbii din cel din urmă g dau un ser eficace, trebuie presupus că meningococul prepară exotoxine. Cu timpul s-a perfecţionat seroterapia meningitelor p diferite constatări. înainte de toate s-a stabilit modul cel mai fa rabili al tratării cailor. Am introdus şi aici întrebuinţarea serovac nului pentru a evita efectul dezastruos' al toxinelor în urma căr au murit mulţi cai în timpul preparării. Apoi am întrebuinţat la un tratament antianafilactic sub formă de injecţiuni dese şi crescîn precum s-a întrebuinţat la om. Cea mai importantă modificare în este întrebuinţarea nu a unui număr mare de tulpini cum s-a făcut început, ci a tulpinilor selecţionate A şi B, ele fiind cele mai frecv şi cele mai periculoase şi care dau întotdeauna cel mai mare grad imunitate. S-a constatat că trebuie întrebuinţate cantităţi mari şi jectate în canalul rahidian printr-un anume punct al coloanei ve brale, prin care se poate pătrunde uşor cu un ac de seringă. Treb ca toţi medicii să se iniţieze de urgenţă în practica acestui proce

Deci condiţiunile principale ca serul să fie eficace, sînt: 1) ca fie preparat din meningococi selecţionaţi cu o virulenţă şi speci tate mare, 2) apoi serul trebuie întrebuinţat, cît se poate de rep

după începutul boalei, 3) injeicţiunile să fie făcute direct în canalul rahidian.

Alte condiţiuni pentru a avea rezultate bune sânt: 1) Să începem tratamentul cu 20—30 ce de ser. 2) Să repetăm injecţiunile atîtea zile cît se mai manifestă semne de meningită (febră, dureri, ameţeli, etc.) şi cu doze creseînde pînă la 100 cc pe zi. 3) A da pe lîngă inj-ecţiuni intrarahidiene şi injecţiuni zilnice subcutanate pentru a împiedica infecţiunea generală cu meningococ (fapt pe care l-am constatat, găsind meningococul în erupţiunile pielii), precum şi anafilaxia, adică efectul vătămător al injecţiunilor repetate şi distanţate de ser străin.

In aceste condiţiuni, putem conta cu siguranţă pe efecte excelente şi mai cu seamă pe o reducere de mortalitate de la 70% la 10%.

Anume se vede că injecţiunea subcutanată e mult mai puţin eficace decît injecţiunea în canalul rahidian.

Efectul serului e de multe ori surprinzător. Febra scade brusc, vărsăturile cedează, apetitul revine, incontinentele dispar. Trebuie să se injecteze deodată chiar în cazuri uşoare 20 cc, mai bine însă 30 cc. Este greşit a aştepta pentru aplicarea serului examenul de Laborator al lichidului cerebrospinal, căci pe de o parte fiecare oră de aşteptare e primejdioasă, pe de alta, injecţiunea cu ser este cu totul inofensivă. Dacă a doua zi febra şi celelalte simptome reapar, trebuie repetată injecţiunea şi aşa mai departe pînă la dispariţia lor definitivă.

Cred că avînd în vedere cele constatate în diferitele epidemii de meningită cerebrospinală şi constatarea noastră că meningococul se găseşte şi are un rol important şi chiar dominant nu numai în epide-miile de meningită cerebrospinală, dar şi în multe, meningite care pînă la cercetările noastre au fost privite ea banale, va trebui de aci înainte tratată cu ser antimeningoeocic orice meningită şi ar fi o mare greşeală să aşteptăm pentru aceasta examenul de laborator; astfel, unele menigite care au fost pînă acum condamnate, au devenit curabile.

Cultivarea meningococilor, selecţionarea celor mai eficace tulpini pentru imunizare, imunizarea cailor, metodele de titrare a valorii serului, chiar tratamentul, sînt mai greu de aplicat decît metodele întrebuinţate pentru orice boală specifică, insuccesele sînt frecvente, culturile schimbăcioase şi valoarea lor nesigură.

Dacă în fine, ştiinţa a învins toate aceste inconveniente, aceasta se datoreşte în mare parte zelului şi muncii încordate a unei serii de

savanţi, printre care şi personalul institutului nostru ocupă un l însemnat.

Numesc printre colaboratorii mei pe d-nii asistenţi B o b e ş ca a preparat cai pentru serul antimeningoeocic şi d-şoara C i u e u l e s c care au cultivat ila noi în ţară un meningococ potrivit pentru imun zarea cailor.

Astăzi, cînd am învins în mare parte aceste greutăţi, ne găs înaintea unui nou triumf al ştiinţei, căci putem afirma că împreu cu efectele prodigioase ale serului antidifteric, cele obţinute p serul antimeningoeocic constituies'c cele mai preţioase achiziţii seroterapiei. După multe încercări şi decepţii am ajuns astăzi să p parăm şi noi un ser eficace :şi pe care contam să-l perfecţionăm ne cetat aşa încît meningitele să piardă din ce în ce mai mult aspec lor înspăimîntător şi sfîrşitul lor fatal.

Astăzi, în 11 cazuri de meningită meningococică am obţinut p întrebuinţarea serului nostru, vindecarea, pe cînd alte patru cazu cînd nu s-a aplicat tratamentul, au fost mortale. Numai 2 caz tratate au sucombat, unul în care tratamentul s-a aplicat după 8 z de boală (adică întârziat) şi altul în care tratamentul s-a aplicat agonie.

Nu ne îndoim, că precum am reuşit prin perfecţionarea meto să vindecăm din ce în ce mai sigur şi cazuri disperate de difteri tratamentul antimeningoeocic va deveni din ce în ce mai efic triumfînd nu numai împotriva cazurilor epidemice, dar cîteodată în cele mai multe cazuri disperate de meningită comună, sporad şi neepidemică.

CONTRIBUȚIUNI LA DIAGNOSTICUL ŞI COMBATEREA CANCERULUI

Cînd cercetările noastre, avînd ca menire prevenirea boalelor, alinarea suferințelor şi salvarea bolnavilor, ajung la rezultate practice, mă grăbesc să viu înaintea academiei, ca la forul cel mai înalt de cultură şi de ştiință romînească, să expun rezultatele mele şi să recomand măsurile care -trebuie luate pentru îndreptarea răului. însă din cauze pe care nu pot să le expun aici, aproape niciodată, măsurile recomandate de mine nu au fost executate de către diferitele administrațiuni şi țara a rămas în starea sanitară tristă în care se află încă şi astăzi.

Eu însă nu m-am descurajat şi revin şi astăzi asupra unei chestiuni de o importanță capitală, asupra căreia am făcut studii continue de aproape 50 de ani şi despre care am întrețінut academia în mai multe rînduri : chestiunea cancerului. Nu mai revin asupra cercetărilor mele anterioare şi doresc să expun aici pe scurt, numai cercetările mele cu totul recente asupra diagnosticului şi combaterii cancerului.

Din comunicările mele anterioare, menționez numai că am recomandat instituirea unei Comisiuni de cancer, precum şi subvenționarea clinicilor şi laboratoarelor în vederea studiului acestei boale teribile. Am arătat încercările noastre de a vindeca boala şi mai cu seamă de a împiedica recidivele, printr-o autoseroterapie particulară, care însă, din cauza lipsei unei instituțiuni speciale pentru depistarea boalei la început pentru tratament şi mai cu seamă pentru urmărirea soartei canceroşilor după operațiune sau după un anume tratament, nu a putut fi continuată.

Deci, cu toate indiciile că acest procedeu va da un rezultat b nu am putut urmări pe bolnavi în lipsa unei atare instituțiuni m unde s-ar putea face o statistică bazată pe examenul tumoarei bolnavului, al condițiunilor îmbolnăvirii, al vîrstei, al stării san anterioare, al regiunii, al contagiunii sau ăl eredității, al modulu operațiune ce trebuie urmat, de tratament ante- şi postopera controlînd şi urmărind bolnavul ani de zile după tratament, urmînd ani de zile tratamentul. Numai astfel -am putea judeca e citatea acestor încercări. Aceste institute vor trebui să înlocui inconvenientul că nu putem experimenta la om cu cancerul om şi că nu putem să-1 transmitem de la om la animale de experie Un alt inconvenient mare este. *că nu cunoaştem îndestul cauza cerului, nu cunoaştem decît predispozițiunile pentru cancer, şi lipseşte cunoştința intermediarului, care face ca din predispoz să se dezvolte cancerul*

Astfel, prezența de negi, ulcere, fistule, cicatrice vechi ma seamă sifilitice, constituie predispozițiuni, însă cîte milioane oameni nu au negi la care niciodată nu s-a dezvoltat cancer; menea, anume leziuni, inflamațiuni, arsuri vechi, plăci albe ale lin prezența de calculi biliari, ulcere vechi ale stomacului, manipu unor substanțe ca gudron, parafină, predispun la cancer, însă n un număr foarte mic din cei predispuşi capătă cancer şi de altă sînt atîtea cazuri de cancer, unde nu găsim în antecedente, nici din aceste predispozițiuni.

Cu toate acestea se vorbeşte acuma în cazurile de predis țiune de un stadiu precanceros, Adică purtătorii de negi ar fi în stadiu precanceros î

Cred că am fost cel dintîi care, în anul 1879, am constata nişte glande uterine embrionare se găsesc de multe ori în mij fibromioamelor uterine şi care prin secrețiunea lor internă produ iritament formativ asupra țesutului uterin, dau naştere la fibromi adenoame, care pot degenera în cancer. La această concepțiu adaugă astăzi chestiunea *leziunilor precanceroase.*

într-adevăr, pînă acum ştiința nu a putut stabili adevă stări precanceroase. *După mine, o stare precanceroasă nu confundată cu predispozițiune pentru cancer. Dintr-o stare pre roasă se poate dezvolta cancer, fără o intervenție particulară în transformațiunii canceroase, pe cînd, după cum am văzut, o pr zițiune numai în foarte puține cazuri dă* loc la cancer şi numai Intervențiunea unei cauze determinante speciale, Deocamdată

dispus să nu admit ca stări precanceroase decît «acele la care se potriveşte definiţiunea de mai sus, leziuni care, după experienţa noa'stră^ au tendinţa a se dezvolta de la sine spre cancer. însă şi aici am găsit în anume cazuri leziuni fine care arătau că .aceste stări precanceroase au deja în structura lor fină, germenii cancerului, deşi ele pot rămîne mult timp ascunse. Dar domeniul în care trebuie căutate mai cu seamă leziunile preearicceroase, sînt cazurile cu cancer local, unde pe lîngă acest cancer se pregăteşte în alte organe o invaziune canceroasă întinsă.

Este de cea mai. mare importanţă să găsim dacă cancerul are deja atare caractere de generalizare.

în prevenirea cancerului tocmai stările precanceroase trebuie deci cunoscute, depistate şi combătute. Iată cîteva exemple :

1. Astfel, o doamnă are un cancer la sîn şi se găseşte şi un mic ganglion limfatic la subţioară. Nu există în ganglion nici o infiltraţiune cu celule canceroase, totuşi am putut constata o înmulţire şi o tumefacţiune a unor anumite celule, care sînt foarte sensibile pentru toxinele carcinomatoase. Pe baza aceasta pot să mă pronunţ cu certitudine, că este o stare preearcinomatoaisă, căci toxinele carcinomatoase au pregătit ganglionul pentru invaziunea lor cu celulele carei^ nomatoase.

2. în alte cazuri s-au dezvoltat mase conopidiforme în intestin sau în uter, fără să arate o atipie, adică celule ce au o creştere cu totul deosebită de creşterea normală, însă arată o cantitate mare de diviziuni indirecte ale celulelor (cariochineze), în parte neobişnuite, iar papilele sînt ramificate şi anastomotice, ceea ce nu se potriveşte cu creşterea papilelor normale ,• şi în acest caz pot diagnostica o stare precanceroasă.

3. Sau avem a face cu un adenom (tumoare glandulară), care nu arată caracterele descrise pînă acuma ca semnele unei transformaţiuni canceroase, ci arată caracterele unei secreţiuni interne cu o secreţie particular de toxică, care alterează ţesuturile, pregătindu-le pentru invaziunea distructivă a celulelor glandulare.

4. De asemenea am constatat *adenoame* cu caracterul că celulele glandulare revarsă secreţiunea lor, nu în interiorul glandei, ci în jurul glandei ; de aici rezultă o distrugere a acestui ţesut, pregătind invaziunea celulelor adenomatoase, care devin astfel canceroase.

5. Sau se formează în glandă două feluri de secreţiuni, una normală şi alta atipică, adică ambii poli ai celulei secretează; un pol secretează în interiorul glandei, celălalt în afară, spre membrana

proprie. Substanţa aceasta este toxică, pe cînd cea internă deforme glanda şi felul ei de a funcţiona. într-adevăr, aceste glande ade matoase nu au canal de excreţiune şi se'creţiunile stagnează, însă fi resorbite, formînd secreţiuni interne, fiind ştiut că secreţiu glandulară poate să devie toxică dacă se revarsă direct în ţesut Astfel, veninul mai multor animale veninoase nu este otrăvitor pe animalul veninos dacă există numai în glanda care prepară venin devine înisă veninos, dacă, din glandă intră în ţesuturile acelu animal. Această secreţiune vicioasă poate de asemenea să pregătea invaziunea elementelor epiteliale şi constituie o stare precanceroa va să zică am reuşit să fac diagnosticul nu numai la începutul ca rului, ci şi al adevăratelor stări precanceroase.

6. într-un caz, în care în urma badijonării repetate cu gudro căzut părul din regiunea badijonată, s-a dezvoltat apoi o chera cu mici ridicaturi; în intervalul precaneeros am găsit în epider selecţionare a celulelor malpighiene cu cariochineze, pornind pe carea de la foliculii piloşi, o invaziune de celule din papile şi o ratinizare mai activă şi particulară care ne permitea să prez dezvoltarea cancerului.

Pînă la lămurirea altor chestiuni fundamentale, nu m-am aici, ci cu puţine mijloace şi cu un material bogat ce confraţii chi mi-au pus la dispoziţie, am căutat, bazat pe metode speciale ş lunga mea experienţă, să răspund şi la alte chestiuni care ar p lumina calea obscură, care conduce la cunoaşterea şi vindec cancerului.

în timpul din urmă, tocmai aceste chestiuni cu care m-am o în anii din urmă, au căpătat confirmarea marii lor importanţe.

Cum putem să distingem cancerul de tumori benigne ? acuma s-au operat tumorile fără ca de multe ori să ştim dacă a face cu cancer sau cu alte tumori care nu trebuie operate. Sa contra, operatorul a ezitat să opereze în mod radical o tumoare trebuia astfel tratată, nefiind sigur dacă are a face cu un cancer

Într-adevăr, din practica mea de laborator, pot afirma \c numeroase cazuri am putut împiedica prin constatările mele ţiunea unei tumori, care după cercetările clinice părea a fi un dar fiare prin examenul unor părticele extirpate din tumoare — constituie o mică biopsie fără nici un inconvenient pentru pacie s-a dovedit că nu era cancer şi nu trebuie extirpată, ci tratată metodele moderne terapeutice. Iar altă dată, o atare mică p extirpată spre a fi examinată la microscop şi cu alte metode de

rator, cu toate că nu avea aparenţa unei tumori maligne, s-a dovedit ca fiind cancer şi că trebuie extirpată de urgenţă, în mod radical şi tratată cu metode speciale.

Astăzi a devenit deci obligator pentru chirurg, ca înainte de a opera orice tumoare suspectă, să facă acest examen.

Dar nu numai pentru orientarea chirurgului trebuie această cercetare, ci mai cu seamă pentru rezolvarea chestiunii fundamentale, care este aceea^ cum putem recunoaşte cît mai repede, dacă la cineva se dezvoltă un .cancer.

într-adevăr, toată chestiunea combaterii .cancerului se rezumă astăzi la problema recunoaşterii şi eliminării sau vindecării cancerului, cu totul la 'începutul dezvoltării sale. Atunci orice cancer se poate vindeca, pe cînd dacă şi eliniceşte s-a recunoiscut deja cancerul, de multe ori este deja prea tîrziu ca să salvăm bolnavul.

Un alt avantaj nu mai puţin important în starea de astăzi a cancerologiei este că prin acest examen de laborator putem cunoaşte cu ce fel de cancer aveim a face şi cum trebuie 'tratat acest cancer, dacă trebuie operat sau tratat cu radium sau cu Rontgen, sau cu ambele metode, sau cu toate aceste trei procedee, în ce întindere şi în ce profunzime trebuie operat sau expus razelor specifice.

Astfel eancerologii cei mai moderni şi cei mai însemnaţi, în anul 1923 se pronunţă în modul următor: prof. Roussy (Paris), în cartea sa *Le probleme du cancer* zice: „Le prelevement d'un fragment de tumeur pour examen microsoopique (biopsie) fourmit des renseignements de premier ordre dans la discussion du probleme du cancer".

Iar distinsul prof. Masson din Strassbourg scrie: „Le prelevement d'un fragment de tissu pathologique permet de diagnostiquer avec une certitude absolue le cancer et des lors, guide la therapeutique avec plus de suite qu'aucune autre methode d'investigation medicale". Dar acest celebru specialist adaugă: „Mais pour avoir toute sa valeur, une biopsie doit etre examinee pair un histologiste competent", şi în altă parte: „Les histopathologistes reellement competents sont tres rares, car il n'est pas de speciallite medicale qui demande autant d'assiduite, autant de connaissances theoretiques et pratiques". Din contră, adresîndu-ne la o persoană fără o experienţă de zeci de ani în această specialitate, sîntem expuşi la cele mai grave erori, periclitînd viaţa bolnavului. în timpul din uirrriă s-au cules statistici din diferite ţări asupra succeselor obţinute în tratamentul cancerului şi s-a constatat că, pe cînd în diferitele ţări din Europa rezultatele globale ale operaţiunii, ale tratamentului cu raze simple sau combinate, sînt

puţin încurajatoare şi nu se obţin vindecări perfecte decît în
puţin decît 'jumătatea cazurilor, în America de Nord rezultatele
admirabile; însă acolo chirurgul este condus în procedurile sal
către histopatologist, căci acolo, în fiecare caz, înainte de trata
se face o biopsie care este examinată de histopatologistul cel
competent al regiunii, de unul din marii profesori specialişti în
tomie patologică, care spune cu ce avem a face şi cum tre
procedat, şi medicii urmează în mod conştiincios indicaţiunile sa
tului, care are toată răspunderea şi toată direcţiunea în fiecare
special. Astfel, tumorile sînt descoperite la încăput şi tratate a
încît aproape că nu există insuccese în cazurile recunoscut
început.

*Insă faţă de extrema [importanţă a diagnosticului printr-un
cialist competent, trebuie să ne întrebăm dacă ştiinţa cancero
a progresat destul pentru a da histologistului toată baza ştii
necesară pentru a putea satisface clinicianul, bolnavul şi lupta
canceroasă.*

Pînă în timpul din urmă a trebuit să răspundem că nu,
anatomia patologică s-a mulţumit de a da o serie de caractere,
desigur sînt de multe ori suficiente pentru a ne orienta asupra fe
cancerului, dar a lăsat încă deschise chestiuni de o importanţă
tală, pe care numai constatările mele de faţă au căutat să le l
rească şi anume: precizarea şi descoperirea adevăratelor stări
canceroase şi pjeîntîmpinarea lor, precum şi găsirea în toate
rile îndoielnice a limitei precise între cancer şi alte neoplazii
gravitate mai mică şi pentru care trebuie luate măsuri terape
mai puţin radicale.

A. Printre constatările mele histologice, care nu au fost
ciate la justa lor valoare este *însemnătatea diviziunilor ind
a celulelor* asupra cărora au insistat autorii mai mult numai în ti
din urmă, pe cînd eu aîm descris de mult formele principale ale i
chinezelor canceroase şi importanţa lor diagnostică.

După cercetările mele recente disting: 1) cariochineze l
trofi.ce, tipice şi atipice; 2) cariochineze abortive ; 3) carioch
degenerative ; 4) cariochineze hipocromatice ; 5) cariochineze l
cramatice picnotioe; 6) ciariochineze confluente, hipogenetice ; 7
riochineze multipolare gigantocelulare ; 8) cariochineze pe lîngă
ziuni directe în celule gigante; 9) microcariochineze ; 10) r
rirea celulelor carcinoimatoase pentru a invada ţesuturile v
cancerului, cu cariochineze gigante în interiorul mugurilor.

Mugurirea cu formarea celulelor gigante şi cariochineză este caracteristică pentru invaziunea centrifugală a cancerului şi constituie deci un semn de deoiseibită malignitate.

Cariochinezele hipertrofice se găsesc mai mult în celulele epiteliale, ele sînt de obicei atipice şi înseamnă o proliferaţiune vie a cancerului.

Caracteristic pentru cancer nu sînt atît mitozele atipice care sînt destul de rare în cancer, ci numărul mare al cariochinezelor, precum şi diferitele mărimi şi forme ale lor.

O deosebită importanţă în diagnosticul cancerului îl au cariochinezele hipertrofice atipice degenerative, care de obicei se găsesc împreună cu celule gigante epiteliale, în cancere spinocelulare cu degenerare şi proliferabilitate însemnată. Ele arată o înmugurire celulară împiedicată de părţi degenerate, neerotice sau cheratinizate,. care face că aceste cariochineze nu se pot dezvolta în sensul unei înmulţiri celulare, ci mai cu seamă sub forma celulelor gigante, destinate a degenera. Insă această degenerare produce o iritaţie specifică asupra ţesuturi/lor care produc cariochineze obişnuite, urmate de proliferarea progresivă a cancerului.

Cariochinezele hiipercromatice confluente par a constitui o varietate a cariochinezelor degenerative. Ele sînt frecvente în cancere cu părţi degenerate şi se pot găsi chiar în părţile cheratinizate, ceea ce arată că părţile cheratinizate au încă o însemnată vitalitate şi proliferabilitate.

Cariochinezele hipogenetice sînt destul de frecvente în cancer, fiind fără îndoială forme abortive, cu toate că am putut constata şi diviziunea lor indirectă, producîndu-se cu puţine fire cromatice mici într-o întindere mare, la periferia unui cerc care corespunde mărimii nucleului celular. Prezenţa într-o tumoare suspectă a acestor forme, împreună cu cariochineze hipercromatice cu microcariochineze şi cu multe cariochineze normale, pledează neapărat pentru cancer, şi anume, pentru un cancer foarte malign.

De asemenea sînt frecvente, deşi nu indispensabile în atare cancere, şi cariochinezele hipertrofice gigante şi atipice, producând celule gigante cu mulţi nuclei care se găsesc mai cu seamă în forme degenerate. Dacă însă pe lîngă acestea se găsesc şi multe forme normale, tumoara va fi de o malignitate însemnată.

Mugurirea canceroasă. în teză generală nu i s-a dat muguririi în cancer atenţiunea cuvenită. Aceasta se observă atît în parenchimul epitelial, cît şi în stroma care invadînd parenchimul canc[...] intră de asemenea în cariochineză.

Secreţiuniîe în forme canceroase. în tot studiul amănunţit [...] timpul din urmă, am putut urmări efectul dezastruos al secreţiu[...] şi degenerărilor canceroase asupra cărora am zis deja cîteva cuv[...]

Microciţii şi microcariochineze canceroase. Un fenomen frec[...] în cancer este apariţiunea de corpusculi foarte mici, hipercroma[...] rotunzi sau muriformi de 2—3 \i diametru, eolorîndu-ise inten[...] coloranţi nucleari şi fiind înconjuraţi sau prevăzuţi într-o parte [...] puţină substanţă protoplasmatică. Aceşti corpusculi i-am privit [...] înainte ca fragmente nucleare de diferite provenienţe, pînă cîn[...] am descoperit că aceşti „microciţi" prezintă şi cariochineze [...] mici cu filamente cromatice puţine, 3—4 de obicei, formînd ste[...] diastere caracteristice. Pînă acuma nu am văzut aceste forma[...] decît în epiteliul canceros, arătând şi cariochineze obişnuite, [...] încît şi ele pot servi pentru diagnosticul tumorii. Despre înse[...]tatea lor în etiologia boalei nu mă pot încă pronunţa.

Şi *corpusculii încapsulaţi* care au fost văzuţi de mult de [...] ce le atribuie un rol oarecare în cancer — mai cu seamă celor [...] seamănă cu ochii păsărilor — dar care însă în timpul din urmă [...] pierdut însemnătatea fiind priviţi ca părţi degenerate ale cel[...] canceroase, ar putea căpăta prin noile mele cercetări, iarăşi [...]portanţă mai mare.

Cum se vede pe planşele mele, am descoperit în aceşti c[...]culi forme caracteristice de cariochineze, ceea ce dovedeşte [...] nu sînt mase moarte, ci că se pot înmulţi în cancer şi pot deci [...]tribui la formarea sa. Aceşti corpusculi seamănă cu cei desco[...] de mine în vaccină şi variolă şi stau poate în legătură cu corpu[...] mici (microciţii) descrişi mai sus.

Pînă acuma, autorii deşi presupun *stări precanceroase,* nu [...] ocupat să găsească o bază ştiinţifică pentru această presup[...] în anii din urmă find sezisat de foarte multe ori de a mă pro[...] asupra tumorilor suspecte cliniceşte, am aprofundat această [...]tiune şi am ajuns la rezultatele următoare :

1. Stările precanceroase sînt produse de iritamente care po[...]veni de la un cancer ascuns preexistent. în acest caz. otrava [...]ceroasă devenind o seereţiune internă a cancerului ascuns, [...]dindu-se în organism se opreşte în anume organe, pregăteşte [...]ziunea lui printr-o iritaţiune specifică, producînd o înmulţire [...] de degenerarea celulelor. Aceasta are un caracter special, at[...]

celulele canceroase prin care de multe ori se poate recunoaşte dacă acolo se va dezvolta un cancer.

2. Acelaşi lucru se întîmplă dacă undeva, în urma unei iritaţiuni vechi, ulcer, arsuri, cicatrice vechi, calculi biliari etc, sau unei dispoziţiuni congenitale, embrionare — negi, germeni rătăciţi — se produce această luptă între celulele organismului şi celulele care nu au loc în organizaţia normală şi sînt împiedicate în dezvoltare, ceea ce conduce la selecţionarea unei rase de celule răzvrătite care devenind independente, se îndreaptă în lupta lor pentru existenţă în contra organismului din care au luat naştere, şi caută să-1 distrugă, (Vezi comunicările mele anterioare despre cancer la academie^

Mijloacele lor de luptă sînt înainte de toate secreţiunile lor interne, prin care, produc o iritaţiune a ţesuturilor vecine cu cariochineze cu proliferabilitate excesivă, însă cu o vitalitate scurtă, degenerînd în jjarte. Această luptă preeanceroasă se poate recunoaşte prin mulţimea şi varietatea cariochinezelor, prin atipia sau neregularitatea glandelor care nu mai secretează, ci deformîndu-se, se transformă într-o glandă cu secreţiuni interne vătămătoare ţesuturilor dimprejur şi mai tîrziu a organelor depărtate. Această transformare cîştigată de celulele selecţionate în această luptă pentru existenţă, se poate bine stabili prin cercetare histologică potrivită şi deci, cum. am văzut deja, se va putea stabili starea preeanceroasă. Mai cu seamă în dezvoltarea vicioasă a glandelor, a papilelor, a epidermei, se poate recunoaşte tendinţa de atipie, care de la vegetaţiuni adenopapilomatoase ale uterului, de la. un neg suspect, de la un adenom, o cheratoză senilă, de la o leucoplachie a limbii, de la o ciroză hepatică atipică, de la un rinichi hipogenetic, de la un vechi ulcer al stomacului, de la o colecistită calculoasă etc, conduce la dezvoltarea şi secreţiunea vicioasă a glandelor, la mugurirea centrifugă şi la proliferarea atipică a ţesuturilor care caracterizează cancerul.

In timpul trecerii de la aceste stări predispozante pînă la starea canceroasă se produc încetul cu încetul fenomenele mai sus descrise şi care pot fi stabilite de histopatologiistul experimentat. Ele conduc la manifestarea cancerului şi acest interval de timp constituie starea preeanceroasă, iar constatarea acestei stări pune pe medic sau pe chirurg în posibilitate de a opri la timp dezvoltarea cancerului.

Sigur că nu există un singur caracter pentru judecarea stării precanceroase, ci trebuie o combinare a unor semne clinice şi microscopice însoţite de semne histopatologice (începutul atipiiilor, cariochinezelor, secreţiunilor interne, proliferaţiuni ale diferitelor ţesu-

turi, a endoteliilor, selecţionarea epiteliului, etc), oare trebuie
ciate în fiecare caz aparte de un histopatologist foarte experim

Rezumînd starea actuală a combaterii cancerului, pot să
că lucrările experimentale din timpul din urmă, cu toate rezult
pozitive, nu au condus la progrese însemnate în combaterea
cerului la om. Specialiştii avînd deci în vedere chestiunea pra
a prevenirii şi vindecării cancerului, s-au adresat razelor şi e
ţiunilor radiumului şi razelor Rontgen, a căror activitate s-a
fecţionat treptat, accentuîndu-se necesitatea de a dispune de o
titate suficientă de radiu şi de a asigura acţiunea razelor în pr
zime. Astăzi dispunem de radiologi-chirurgi distinşi care posedă
tatea necesară de radium şi toate cunoştinţele necesare pentru
tamentul individual ai bolnavilor (citez numai pe d-nii prof. Ge
şi dr. G. Severeanu). Statul va trebui să se îngrijească
publicul lipsit de mijloace să poată beneficia de acest tratament,
părînd o cantitate suficientă de radium.

însă nici radioterapia nu are efectul dorit, dacă nu se apli
începutul dezvoltării cancerului în mod foarte îngrijit.

Trebuie deci dispoziţiuni speciale, spitale cu laboratoare
studiul şi tratamentul cancerului, precum şi crearea unei institu
pentru studiul cancerului, pentru descoperirea cancerului la
putul dezvoltării sale, pentru răspîndirea instrucţiunilor po
pentru a arăta marelui public primele simptome ale teribilei
şi pentru urmărirea canceroşilor operaţi sau trataţi, pentru a
dica recidivele şi pentru a putea judeca eficacitatea tratame
Ceea ce însă trebuie făcut înainte de toate şi ce a adus re
admirabile, este examenul sistematic al părticelelor extrase din tu
înainte de operaţiune sau de tratament.

Prin acest examen de laborator făcut de un histopatolog
petent, foarte experimentat, cu renume bine stabilit, se găseşte
imediat dacă se pregăteşte un cancer sau o recidivă a boalei,
fel de cancer avem a face, cum trebuie tratat bolnavul, dac
buie operat sau tratat cu raze, cu cel fel de raze, în ce înti
cît timp, sau dacă trebuie un tratament combinat. Deci hist
logistul va avea direcţiunea ştiinţifică şi răspunderea în trata
cancerului...

Prin aceste procedee, cei mai mulţi canceroşi din Statele
au fost descoperiţi la timp şi fiind tot mereu controlaţi şi
de anatomopatologist, aproape toate aceste cazuri descoper

timp, s-au vindecat. Neapărat dacă cancerosul se va adresa la persoane necompetente, acelea vor face mai mult rău decît bine, vor diagnostica cancer unde nu este şi vor afirma că nu este cancer, acolo unde numai o intervenţie repede şi radicală ar putea salva bolnavul.

Dacă am venit cu această comunicare destinată nu numai publicului mare, dar şi colegilor mei, am făcut aceasta şi pentru a face cunoscut perfecţionările pe care le-am adus în institutul nostru în timpul din unmă în diagnosticul histologic al cancerului şi care vor permite o descoperire şi mai repede şi mal sigură a cancerului, o conducere pe o bază ştiinţifică mai sigură a tratamentului şi o evitare mai sigură a recidivelor. Toate acestea vor conduce neapărat la diminuarea considerabilă a pericolului cancerului, cancerul devenind una din boâlele cele mai teribile şi cu puţine şanse de scăpare ce este astăzi, o boală eurabilă în toate cazurile descoperite la timp.

Insă pentru aceasta chiar statistica americană va trebui să mai profite şl de perfecţionarea de diagnostic precoce al boalei, obţinută de ştiinţa romînă.

Principalul este descoperirea cazurilor cu totul la început, urmărirea bolnavilor în timp de ani de zile şi examenul histologic perfecţionat al tuturor cazurilor pentru a avea o direcţiune ştiinţifică în tot timpul tratamentului, mai cu seamă însă crearea unei instituţiuni cu spital şi laborator mare pentru canceroşi, pentru depistarea şi urmărirea cazurilor şi care să dispună de cantitatea necesară de radium şi cu un anatoimo-histopatolog de mîna întîia lucrînd în această specialitate de zeci de ani, nu însă cu un specialist creat de azi pe mîine din consideraţiuni cu totul altele decît acelea ale ştiinţei, precum se procedează de multe ori la noi şi care în loc de a-i salva, va nenoroci şi mai mult pe sărmanii canceroşi.

Atare instituţiuni există deja astăzi în toate ţările civilizate şi nu se poate admite ca Romînia de astăzi să nu profite de descoperirile noastre pentru a crea, nu o imitaţie a institutelor străine, ci o instituţiune şi mai perfectă, bazată şi pe constatările ştiinţifice noi făcute în ţara noastră.

ASUPRA MICROBILOR FILTRABILI (INVIZIBILI)

Prof. dr. Victor Babeş ţine să insiste în această şed
asupra microbilor filtrabiili, invizibili, care în ultimul timp au căp
o importanţă deosebită.

Se pare că aceşti microbi au şi stadii vizibile. Probabil că ex
forme invizibile acolo unde formele vizibile nu s-au găsit încă
acest mod şi asociaţiile microbiene vor căpăta o altă înfăţişare.

în febra galbenă, prof. V. Babeş a găsit mai de mult
streptococ particular.

S-a cultivat în urmă, de către un cercetător japonez, şi s-a
parat chiar un ser împotriva febrei galbene. Culturile arată un
streptococi, alteori ispirocheţi particulari şi în sfîrşit, forme filtrab
Microfotografiile arată trecerile de la streptococi la spirocheţi.

D-sa crede că este o simbioză a unor forme particulare
streptococi, cu spirocheţi.

Streptococul descris de prof. V. Babeş în febra galb
are două caractere particulare ; formează lanţuri cu coci de măr
diferită, sînt altele care au la extremităţi coci subţiri şi întreg la
devine fuziform, pînă ce, la sfîrşit, devin invizibili şi mai mult
bănuim existenţa.

De altfel nu există un alt microb care să aibă atîtea varie
ca streptococul şi care totuşi se întîlneşte aşa de frecvent. Une
spirocheţii din febra galbenă produc ramificaţii, încît după p
V. Babeş nu ar fi spirocheţi, ci streptococi.

Microbiologia aduce în prezent fapte noi pe care trebuie
contăm, căci ele vor schimba faţa bacteriologiei, mai ales legă
între bacterii şi ciupercile superioare. Se vor schimba de altfe
noţiunile privitoare la infecţie şi imunitate.

NOTE

1. DIAGNOSTICUL RAPID AL TURBĂRII CÎINELUI
(p. 3)

Articol apărut în „Romînia medicală", 1900, p. 73—78, al cărui te*xt se publică în volumul de față.

Asupra metodei sale de diagnostic rapid al turbării, Victor Babeş a mai făcut o comunicare Academiei de medicină din Paris, în,şedința din 10 aprilie 1900, al cărei cuprins a fost publicat în „Bulletin de F Academie de medecine" din Paris, tot în 1900, sub titlul: *Les nodules rabiques et le diagnostique rapide de la rage du chien.* în acelaşi an, sub acelaşi titlu, a mai apărut la Paris un articol în nr. 33 al revistei „La presse medicale", iar la Bucureşti, un altul sub titlul : *Nodulii rabici şi diagnosticul rapid al turbării,* în „Romînia medicală", 1900, p. 373—379, cu 4 figuri în text.

2. ANATOMIA PATOLOGICĂ A NEVROGLIEI
(P- 10)

Lucrarea a fost comunicată mai întîi de Victor Babeş la al XIII-lea Congres de medicină (Paris, 1900) şi publicată în „Comptes rendus du XIII-eme Congres de medecine", p. 17—65, sub titlul : *Role de la nevrogiie dans Vevolution des inflammations et des tumeurs.*

Textul ce se publică în volumul de față este numai rezumatul acelei comunicări, reprodus după un articol apărut în „Romînia medicală", 1900, p. 313—318, sub titlul: *Anatomia patologică a neurogliei.*

3. CURS DE BACTERIOLOGIE (PREFAȚĂ ŞI INTRODUCERE)
(p. 16)

Lucrarea a apărut în volumul cu lecțiile de bacteriologie predate studenților de către Victor Babeş, ce au fost culese şi redactate în 1900 de asistenții săi V. Oprescu şi St. G. Nicolau. Prefața şi introducerea la acel volum, scrise personal de Victor Babeş, sînt reproduse în volumul de față.

4. DESPRE COMBATEREA RĂPCIUGII CAILOR
(P- 25)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 16 februarie 1901 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1901, voi. XXIII, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 579 — 642, teXt ce se reproduce în volumul de faţă.

în 1902, lucrarea a mai fost publicată în „Zeitschrift fiir Hygiene" voi. 39, p. 217—282^ sub titlul: *Die Bekämpfung der Rotzkrankheil des Pferdes,* iar în 1903, într-o broşură în limba franceză de 103 pagini (tip Munca, Bucureşti) intitulată: *Moyens propres ă combattre la morve des chevaux.*

5. DESPRE EPIDEMIILE ASOCIATE
(p. 91)

Lucrare făcută în colaborare cu G. R o b i n şi prezentată într-o comunicare în faţa Academiei Romîne, în şedinţa din 5 octombrie 1901. Textul comunicării a fost publicat în „Analele Academiei Romîne", 1902, voi. XXIV, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 141 — 150 şi este reprodus în volumul de faţă.

Lucrarea a mai apărut sub formă de articol în numărul din 9 octombrie 1901 al revistei „Semaine medicale" din Paris, sub titlul: *Les epidemies associees.*

6. DIFTERIA ŞI SEROTERAPIA
(p. 101)

Conferinţă ţinută la Institutul de patologie şi bacteriologie din Bucureşti, în ziua de 6 martie 1902.

Textul ei, publicat în „Buletinul medical", 1902, nr. 11, 12 şi 13, este reprodus în volumul de faţă.

7. OBSERVAŢIUNI ASUPRA PUTERII APĂRĂTOARE ŞI CURATIVE A SÎNGELUI
(p. 107)

Lucrarea a făcut obiectul a două comunicări ţinute la Academia Romînă, în şedinţele din 2 aprilie şi 4 octombrie 1902.

Textul lor, publicat în „Analele Academiei Romîne", 1903, voi. XXV, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 133 — 151, se află reprodus în volumul de faţă.

Aceste comunicări completează vederile lui V i c t o r B a b e ş, expuse în lucrarea sa iniţială intitulată : *Despre transmiterea proprietăţilor imunizante prin singele animalelor imunizate* (V i c t o r B a b e ş, *Opere alese,* voi. I).

8. VARIETĂŢILE ŞI SPECIILE MICROBILOR ŞI RAPORTUL LOR CU ORGANISMELE SUPERIOARE
(p. 119)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 2 mai 1903 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1904, voi. XXVI, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 81 — 88, teXt ce se reproduce în volumul de faţă.

Materialul acestei comunicări a mai apărut sub acelaşi titlu într-un articol în „Romînia medicală", 1903, p. 121-126.

Anterior, aceeaşi problemă făcuse obiectul lecţiei de deschidere a cursului de logie, ţinut de V i c t o r B a b e ş, în anul 1895 şi al cărui cuprins a apărut în „ medicală", 1895, p. 321 — 324, sub titlul: *Locul bacteriilor în seria organismelor.* Lu mai fost publicată şi în limba franceză în „Bibliotheque de TAlliance universelle", 1 fasc. 1, p. 60 — 66, sub titlul: *Sur la place des bacteries dans la serie des organisme*

9. IMPORTANŢA BACTERIOLOGIEI ÎN ANATOMIA PATOLOGICĂ
(P- 127)

Comunicare ţinută la Academia Romînă în şedinţa din 14 februarie 1903 şi p în „Analele Academiei Romîne", 1904, voi. XXVI, seria II, Memoriile secţiei şt p. 69 — 80, text ce se publică în volumul de faţă.

Materialul din această comunicare a mai fost folosit de V i c t o r B a b e ş articol apărut în „Romînia medicală", 1903 (p. 3 — 6, 29 — 32 şi 60 — 62) şi în „Annales stitut de bacteriologie de Bucarest", 1915, voi. 7, p. 397 — 405, sub titlul: *Importan bacteriologie en anatomie pathologique.*

10. OBSERVAŢII ASUPRA DESCOPERIRII PARAZITULUI HEMOGLOBI BOILOR (FEBRA DIN TEXAS, TRISTEZA ETC.) ŞI AL „CÎRCEAGULUI" O
(p. 138)

Lucrarea a apărut sub titlul: *Bemerkungen uber die Entdeckung des Parasiten haften Hämoglobinurie des Rindes (Texasfieber, Tristezza etc.) und des „Cîrceag des S* în revistele „Archive fiir Schiffs und Tropenhygiene", 1903, p. 29 şi „Zentralblatt fi riologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten", 1903, nr. 6.

Textul din volumul de faţă reprezintă traducerea din limba germană, după apărut în cea din urmă dintre revistele citate mai sus.

Este ultima dată că V i c t o r B a b e ş s-a mai ocupat de chestiunea priori coperirii „Babesiilor".

11. ANOMALIILE CONGENITALE. ..
(p. 150)

Lucrarea : *Anomaliile congenitale, predispoziţiuna şi caracterul de specie* SL făcu unei comunicări la Academia Romînă, ţinută de V i c t o r B a b e ş în şedinţa din brie 1903 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1904, voi. XXVI, seria II, secţiei ştiinţifice, p. 99 — 116.

Textul din volumul de faţă cuprinde numai începutul acestei comunicări.

Rolul anomaliilor congenitale în patogeneză 1-a preocupat pe V i c t o r încă de la începutul activităţii sale, şi în cursul anilor, a făcut obiectul numeroaselor sa cazuistice şi speciale, în limba romînă, franceză şi germană.

Comunicarea din 7 noiembrie 1903 făcută Academiei Romîne, cuprinde conclu asupra acestei probleme. Materialul acestei comunicări a mai fost utilizat în ţară „Romînia medicală", 1903, p. 66—67, cît şi într-un volum omagial dedicat lui G. t r e s c u-I a ş i (Bucureşti, 1904, p. 53 — 57). În străinătate, materialul a fost utiliza comunicare la Academia de ştiinţe din Paris (şedinţa din 18 ianuarie 1904) sub titlul: *taines anomalies congenitales de la tite, determinant une transformation symetr extremites (acrometagenese)*, iar în Germania într-o comunicare ţinută la sesiunea a 8-a

taţii germane de patologie (la Breslau, 1904) sub titlul: *Die Beziehung von Entwicklungs Anomalien im Gesicht, zu uberzähligen Fingern und Zehen,* precum şi într-un articol apărut în „Berliner klinisehe Wochenschrift", 1904, nr. 18, sub titlul : *Uber Gesichtsanomalien, welche eine Umwandlung der Extremitäten (Akrometagenese) zur Folge haben.*

Ulterior, aceeaşi temă a fost aprofundată de Victor Babeş la primul Congres internaţional de patologie comparată, ţinut la Paris (17 — 23 octombrie 1912), într-o comunicare întitulată : *Les rapports qui existent entre certaines anomalies congenitales de la face e* la transformation symetrique des extremites,* precum şi în faţa Academiei Romîne, în şedinţa din 23 noiembrie 1912, într-o comunicare intitulată : Despre *raporturile care există între anumite anomalii congenitale ale feţei şi între transformarea simetrică a extremităţilor,* publicată în „Analele Academiei Romîne", 1913, voi. XXXV, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice,p. 133 — 138.

în sfîrşit, Victor Babeş a reluat aceeaşi problemă în faţa Academiei Romîne în şedinţa din 29 martie 1918, în comunicarea intitulată : *Anomaliile congenitale ca dispoziţiuni pentru boale.*

12. DESPRE PĂTRUNDEREA UNOR MICROBI PRIN SUPRAFAŢA CORPULUI" (P- 154)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 11 iunie 1904 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1905, voi. XXVII, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 157 — 166, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Cuprinsul comunicării a apărut şi în „Romînia medicală", 1905, p. 229 — 235 şi 253 — 255.

La Congresul internaţional de medicină de la Berlin, din anul 1905, aceeaşi problemă a făcut obiectul unui referat, al cărui cuprins a fost publicat în darea de seamă a acelui congres, lucrările secţiei de igienă, bacteriologie şi igienă tropicală, p. 554—558, sub titlul: *Uber das Eindringen der Tuberkelbacillen durch die Haut.*

Materialul acestor lucrări a mai fost utilizat de Victor Babeş pentru un articol la Paris, în limba franceză, în nr. 48 al revistei „La presse medicale" din 15 iunie 1907, sub titlul : *Penetration du bacille tuberculeux par la peau intacte.*

13. HIPOGENEZA RENALĂ (p. 163)

Lucrarea redă o scurtă prezentare a unui caz interesant, în faţa societăţii anatomice, ja şedinţa din 20 noiembrie 1904, aşa după cum a apărut în „Romînia medicală", 1905, p. 329 — 331, text ce se află reprodus în volumul de faţă.

Din cazuistica necropsiilor efectuate, Victor Babeş a tras concluzii generale în privinţa patogenezei nefritelor legată de hipogeneza renală, într-un studiu publicat în „Annales de TInstitut de bacteriologie de Bucarest", 1915, p. 297 — 317, intitulat: *Contribution ă l'etude de Vhistologie des nephrites hypogenetiques* (în colaborare cu Th. Mironescu).

14. SPIROCHETE ÎN SIFILIS CONGENITAL (p. 166)

Comunicare făcută în colaborare cu I. Panea Societăţii anatomice, în şedinţa din 28 mai 1905 şi publicată în „Romînia medicală", 1905, p. 250 — 252, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Aceeaşi problemă a mai fost tratată de Victor Babeş în două articole tot în colaborare cu I. Panea în „Berliner klinisehe Wochenschrift", 1905, nr. sub titlurile : *Vber pathologische Veränderungen und Spirochaete pallida bei congenitäler* şi *Uber die Spirochaeta pallida bei congenitäler Syphilis.*

Spirocheta palidă în sifilisul congenital a continuat să-1 preocupe pe Victor şi a mai făcut obiectul unor studii ulterioare publicate în 1906 şi 1907.

15. OBSERVAŢIUNI DESPRE MALARIE ÎN ROMÎNIA ŞI COMBATERE (p. 169)

Comunicare ţinută la Academia Romînă în şedinţa din 10 decembrie 1904 şi p în „Analele Academiei Romîne", 1905, voi. XXVII, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, 174, text ce se află reprodus în volumul de faţă.

O recenzie a comunicării, purtînd acelaşi titlu, a mai fost publicată în „Romîn cală", 1905, p. 3-9.

în faţa greutăţilor pe care le ridica combaterea malariei în acea perioadă, recomandă chininizarea ca metodă adecvată împrejurărilor de atunci.

16. CORPUSCULII LUI NEGRI ŞI PARAZITUL TURBĂRII (p. 177)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 30 iunie 1906 şi publicată lele Academiei Romîne", 1906, voi. XXIX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. text ce se reproduce în volumul de faţă.

Materialul acestei comunicări a apărut în limba franceză în revista „La presse m din Paris, nr. 84 din 20 octombrie 1906, sub titlul: *Les corpuscules de Negri et le la rage.*

Victor Babeş a descris şi figurat încă din 1893 în tratatul *Handbuch der Therapie* incluziile rabice, ce sînt denumite în prezent „corpii lui Babeş-Negri".

17. CÎTEVA REZULTATE OBŢINUTE PRIN METODA ROMÎNĂ ÎN TRATAMENTUL TURBĂRÎI (p. 186)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 17 mai 1906. Textul ei a fos în „Analele Academiei Romîne", 1906, voi. XXIX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, şi este reprodus în volumul de faţă.

Sub acelaşi titlu a mai apărut în revista „Viaţa ştiinţifică" din Bucureşti (190 un rezumat al acestei comunicări.

Materialul comunicării a făcut obiectul unui articol în limba franceză pu Victor Babeş în revista „La semaine medicale" din Paris, 1906, sub titlul: *Les recents obtenus par la methode roumaine dans le traitement de la rage.*

18. ASUPRA MICROBILOR PATOGENI AI SERIEI INTERMEDIARE ÎNTRE BACILUL LUI EBERTH ŞI *COLI COMMUNIS*
(p. 201)

Lucrarea a fost comunicată Academiei Romîne în şedinţa din 3 februarie 1906 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1906, voi. XXVIII, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 365—384, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Materialul acestei comunicări a mai apărut în două articole purtînd acelaşi titlu, primul în „Romînia medicală", 1906, p. 185—192, iar al doilea, în formă rezumativă, în „Viaţa ştiinţifică", 1906, nr. 2, p. 49.

19. O EPIDEMIE CU CARACTERELE TIFUSULUI EXANTEMATIC LA MĂRĂŞEŞTI
(p. 220)

Articol publicat de Victor Babeş în colaborare cu V 1. Buşilă în „Romînia medicală", 1907, p. 475—484 şi care se reproduce în volumul de faţă.

20. OBSERVAŢIUNI ASUPRA CAPSULELOR SUPRARENALE
(p. 22G)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 11 ianuarie 1908 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1908, voi. XXX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 259 — 287, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Această comunicare reprezintă studiul cel mai amplu pe care Victor Babeş 1-a publicat cu privire la patologia capsulelor suprarenale.

Problema a mai fost reluată de el în limba franceză în „Comptes rendus de la Societe de biologie" din Paris, 1908, p. 235, sub titlul: *Lesions inflammatoires et microbiennes des capsules surrenales.*

21. CERCETĂRI ASUPRA GENEZEI UNOR BOALE DE RINICHI
(p. 254)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 2 noiembrie 1907 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1908, voi. XXX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 245—257, teXt ce se reproduce în volumul de faţă.

Un rezumat al acestei comunicări a mai apărut în „Romînia medicală", 1907, p. 469 — 472.

22» SUBSTANŢELE COLORABILE CU GRAM-WEIGERT (GRAMOFILE) ÎN RINICHII BOLNAVI
(p. 267)

Articol publicat în „Romînia medicală", 1908, p. 443 — 446 şi care se reproduce în volumul de faţă*

Materialul din acest articol a mai fost publicat şi în limba franceză în „Comptes rendus de la Societe de biologie" din Paris, 1909, p. 321, sub titlul: *Les substances colorables par le Gram-Weigert dans le rein malade,* precum şi în limba germană, în „Virchow's Archiv voi. 197, p. 536 — 548, sub titlul: *Vber die durch Weigertsche Fibrinfärbungsmethode Bl baren Anteile der kranken Niere.*

23. SLĂBICIUNEA INIMII
(p. 271)

Lucrare comunicată Academiei Romîne în şedinţa din 27 martie 1907 şi publi Analele Academiei Romîne", 1908, voi. XXX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. teXt ce se reproduce în volumul de faţă.

Un rezumat al acestei comunicări a apărut sub acelaşi titlu în 1907 tot în „ Academiei Romîne", voi. XXIX, seria II, Desbateri, p. 146—147.

24. FAPTE NOI ASUPRA ORIGINII ŞI COMBATERII FEBREI TIFOID
(p. 287)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedinţa din 1 iunie 1907 şi publicată în ele Academiei Romîne", 1908, voi. XXX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 1 text ce se reproduce în volumul de faţă.

Un rezumat al aceleiaşi comunicări a apărut şi în „Analele Academiei Romîn voi. XXX, seria II, Desbateri, p. 9 — 15.

25. RETROPERITONITĂ
(p. 301)

Lucrare comunicată Reuniunii de biologie din Bucureşti, în şedinţa din 3 iu şi publicată în „Comptes rendus de la Societe de biologie" din Paris, 1909, p. 1103, su *La retroperitonite.* Textul acesta, tradus în limba romînă, se publică în volumul de faţă.

26. PROBLEMELE TURBĂRII
(p. 304)

Comunicare prezentată Academiei Romîne în şedinţa din 12 decembrie 1908 ş cată în „Analele Academiei Romîne", 1909, voi. XXXI, seria II, Memoriile secţiei şti p. 219 — 232, teXt ce se reproduce în volumul de faţă.

Un rezumat al aceleiaşi comunicări a mai apărut în „Analele Academiei R 1908, voi. XXXI, seria II, Desbateri, p. 37-41.

27. DESPRE ACŢIUNEA SUBSTANŢEI NERVOASE NORMALE ÎN TURBARE
(p. 318)

Lucrare făcută în colaborare cu D. Simici şi comunicată Reuniunii de biol Bucureşti în şedinţa din 6 decembrie 1909. Textul acestei comunicări, publicat în „C rendus de la Societe de biologie" din Paris, 1909, p. 70, sub titlul: *Sur Vaction de la s nerveuse normale dans la rage,* tradus în limba romînă, se publică în volumul de faţă.

28. A DOUA CONFERINȚĂ INTERNAȚIONALĂ PENTRU STUDIUL ŞI COMBATEREA LEPREI

Ținută la Bergen (Norvegia), în 16—19 august 1909 şi participarea Romîniei la această conferință

(P. 321)

Comunicare prezentată Academiei Romîne în şedința din 5 februarie 1910 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1910, voi. XXXII, seria II, Memoriile secției ştiințifice, p. 229-255, al cărei text se reproduce în volumul de față.

29. DESPRE O EPIDEMIE PRODUSĂ DE BACILUL „TIFI MURIUM"

(p. 347)

Lucrarea este făcută în colaborare cu VI. Buşilă şi comunicată Reuniunii de biologie din Bucureşti, în şedința din 17 noembrie 1910. Textul acestei comunicări, publicat în „Comptes rendus de la Societe de biologie" din Paris, 1910, p. 583, sub titlul: *Sur une epidemie produite par le bacille typMmurium,* tradus în limba romînă, se publică în volumul de față.

30. CORPUSCULII METACROMATIGI AI BACILILOR ACIDOREZISTENȚI

(p. 350)

Comunicare prezentată Reuniunii de biologie din Bucureşti în şedința din 19 februarie 1910 şi publicată în „Comptes rendus de la Societe de biologie" din Paris, 1910, p. 315, sub titlul : *Les corpuscules metachromatiques des bacilles acidoresistants.* Textul acesta, tradus în limba romînă? se publică în volumul de față.

Lucrarea a mai apărut şi în limba germană, în nr. 11 al revistei „Klinisehe Wochenschrift" din Berlin, 1914, sub titlul: *Uber metachromatische Korperchen in den acidoresistenten Bazillen.*

31. ,,TRATATUL DESPRE TURBARE"

(p. 354)

Monografie apărută în 1912 la Paris, sub titlul: *Trăite de la rage* într-un volum de 677 pagini, cu 5 planşe şi o gravură.

Din acest volum, care cuprinde contribuția cea mai amplă pe care Victor Babeş a adus-o la cunoaşterea problemelor turbării, s-au tradus în limba romînă numai unele capitole, ce se publică în volumul de față.

Lucrarea a fost premiată în 1912 de Academia de ştiințe din Paris, cu Premiul Breand.

32. RAPORT ASUPRA TURBĂRII

(P- 461)

Comunicare prezentată, în limba franceză, la primul Congres internațional de patologie comparată, ținut la Paris în 1912 şi publicată în „Comptes rendus des travaux du Congres internațional de pathologie comparee", 1912, p. 179—189, sub titlul: *Rapport sur la rage.* în volumul de față se publică traducerea în limba romînă a acestui text.

33. DESPRE RAPORTURILE CARE EXISTĂ ÎNTRE TURBARE, JIGODII POJAR ŞI PNEUMOENTERITA PORCILOR

(p. 472)

Comunicare făcută Academiei Romîne în şedința din 18 mai 1912 şi publicată î lele Academiei Romîne", 1912, voi. XXXIV, seria II, Memoriile secției ştiințifice, p. 6 (cu o planşă), text ce se reproduce în volumul de față.

Comunicarea a mai fost tradusă în limba franceză şi publicată în „Bulletin de l scientifique de FAcademie Roumaine", 1913, nr. 3, p. 166-178, sub titlul: *Des rapp existent entre la rage, la maladie des jeunes chiens, la rougeole et la pneumoenterite d*

34. STUDIU ASUPRA SERULUI NOSTRU ANTIDIFTERIC

(p. 479)

I

Comunicare prezentată Academiei Romîne în şedința din 2 martie 1913 şi pub „Analele Academiei Romîne", 1913, voi. XXXV, seria II, Memoriile secției ştiințifice, 148, text ce se reproduce în volumul de față.

II

Ca urmare la prima parte, această comunicare a fost făcută tot Academiei în şedința din 14 mai 1913 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1913, voi. seria II, Memoriile secției ştiințifice, p. 255-263, text ce se reproduce în volumul

Un rezumat al întregii lucrări (partea I şi II) a mai fost publicat în limba fra ^Bulletin de la section scientifique de FAcademie Roumaine", 1913, nr. 4, p. 107— titlul: *Etude sur notre serum antidiphterique. Priorite de la decouverte des sero-vaccins.*

35. STUDII ASUPRA COMBATERII HOLEREI

(p. 495)

Comunicare făcută Academiei Romîne în cursul a două şedințe, din 1 şi 8 1913 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1914, voi. XXXVI, seria II, Memori ştiințifice, text ce se reproduce în volumul de față.

Un rezumat al comunicării a apărut în limba franceză în „Bulletin de la sect tifique de FAcademie Roumaine", 1914, t. 3, nr. 1, p. 34-47, sub titlul: *Etude su contre le cholera.*

Materialul acestei comunicări a mai fost folosit de Victor Babeş la unui articol în limba germană, intitulat: *Studien uber Cholerabekämpfung* şi publicat schrift fur Hygiene", 1914, p. 501-553.

36. STUDIU ASUPRA CELULELOR GIGANTE

(p. 529)

Prima lucrare mai amplă despre celulele gigante a fost publicată de Victor în „Bibliotheca medica", Stuttgart, 1905, fasciculul 20 *(Pathologie und pathologische A* sub titlul: *Beobachtungen uber Biesenzellen.*

Zece ani mai tîrziu, el a publicat în „Annales de F Institut de Bacteriologie de Bucarest", 1915, voi. 7, p. 1 — 145, un articol şi mai amplu, de data aceasta în limba franceză, cu acelaşi subiect, sub titlul: *Etudes sur les cellules geantes.*

în volumul de faţă se reproduce traducerea în limba romînă a acelui articol.

37. ASUPRA NEFRITEI PIRAMIDALE HEMATOGENE
(p. 674)

Lucrare făcută în colaborare cu Elena Puşcariu Densuşianu şi publicată în „Annales de l'Institut de Bacteriologie de Bucarest", 1915, voi. 7, p. 289 — 295, sub titlul: *Sur la nephrite pyramidale hematogene.*

Acest text, tradus în limba romînă, se publică în volumul de faţă.

38. CONCEPŢIUNI NOI ASUPRA IMPORTANŢEI ASOCIAŢIUNILOR MICROBIENE
(p. 683)

Comunicare prezentată Academiei Romîne în şedinţa din 6 iunie 1919 şi publicată în „Analele Academiei Romîne", 1921, voi. XXXIX, seria II, Desbateri, p. 354—359, text ce se reproduce în volumul de faţă.

Lucrarea aceasta a mai fost retipărită în 1922 în „Analele Academiei Romîne", voi. XXXIX, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, p. 40—45, sub titlul: *Concepţiuni noi asupra importanţei asociaţiilor microbiene.*

39. LUCRĂRI ASUPRA PELAGREI
• (p. 689)

Lucrare făcută în colaborare cu A. Babeş, A. A. Babeş, VI. Buşilă, I. Buia, Gheorghiu Roman, V. Sion şi A. Vasiliu Roman şi publicată în „Annales de TInstitut de Bacteriologie de Bucarest", 1923, voi. 8, cu 312 pagini şi 32 de planşe, sub titlul: *Trauaux sur la pellagre.*

Lucrarea a fost premiată în 1924 de către Academia de ştiinţe din Paris cu Premiul Montgon.

Din această monografie, care cuprinde cea mai amplă expunere a lucrărilor lui Victor Babeş despre pelagră, numai cîteva capitole, traduse în limba romînă, se află publicate în volumul de faţă.

40. PREVENIREA ŞI COMBATEREA MENINGITEI CEREBROSPINALE
(p. 862)

Comunicare prezentată Academiei Romîne în şedinţa din 2 aprilie 1920 şi publicată în limba franceză în „Bulletin de la section scientifique de F Academie Roumaine", 1920, t. VI, nr. 1, p. 36 — 43, sub titlul: *La prophylaxie et la lutte contre la meningite cerebro-spinale.*

în limba romînă, aceeaşi comunicare a fost publicată ulterior în „Analele Academiei Romîne", din 1923, seria a IH-a, Memoriile secţiei ştiinţifice, t. 1, p. 63—71, teXt ce se reproduce în volumul de faţă.

41. GONTRIBUŢIUNI LA DIAGNOSTICUL ŞI COMBATEREA CANCERU
(p. 870)

Comunicare prezentată Academiei Romîne în şedinţa de la 9 mai 1924 şi pub „Analele Academiei Romîne", 1925, seria II, Memoriile secţiei ştiinţifice, t. 2, p. 2 text ce se află reprodus în volumul de faţă.

Lucrarea a mai apărut şi în limba franceză, în „Bulletin de la section scient l'Academie Roumaine", 1924, nr. 5-6, p. 79-89, sub titlul: *Communication pre sur la lutte contre le cancer et son diagnostique.*

42. ASUPRA MICROBILOR FILTRABILI (INVIZIBILI)
(p. 881)

Scurtă comunicare făcută la Societatea anatomică în şedinţa din 16 ianuari publicată în „Spitalul", 1926, p. 368-369, text ce se reproduce în volumul de faţă.

TABLA DE MATEEII

EEATA

Pagina	rîndul	în loc de :	se va citi:
473	17-18 de jos	tabela litografică	pl. I
541	5 de jos	pi. 11	„ I j
637	18 de sus	pi. VI	„ i. vil
787	' " » »	PL '	pl. III .

c. 2301

Redactor de carte: Sanda Teitel
Tehnoredactor: Ioana Alexandru

Dat la cules 27.ii.i958. Bun de tipar 10.06.1959. Tiraj isoo. Hirtie velină 80 g.rrfi. Format 16/70 x 100. Coli editoriale 6 3. Coli de tipar 56+18 planşe offset + 4 planşe tipo. A 05602/1959.
Indicele de clasificare pentru biblioteci mari şi mici: 61 (081).

Tiparul executat sub corn, nr. 2301 la întreprinderea poligrafică nr. 3. B-dul 6 Martie nr. 29, Bucureşti, B.P.E.